

Maria Fatima dos Santos Cardoso

**Avaliação da aplicação de um componente específico
para a vigilância de infecções relacionadas à assistência
à saúde em pacientes com câncer e neutropenia**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo - Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do título de
Mestre em Ciências.

São Paulo
2006

Maria Fatima dos Santos Cardoso

**Avaliação da aplicação de um componente específico
para a vigilância de infecções relacionadas à assistência
à saúde em pacientes com câncer e neutropenia**

Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista
de Medicina, para obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Alexandrino
Servolo de Medeiros

Co-orientadora: Dr^a Luci Corrêa

São Paulo
2006

Cardoso, Maria Fatima dos Santos

Avaliação da aplicação de um componente específico para vigilância de infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes com câncer e neutropenia / Maria Fatima dos Santos Cardoso. – São Paulo, 2006.

xii, 107f.

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Evaluation of specific component to surveillance for healthcare associated infections in patients with cancer and neutropenia

1. neutropenia.
2. neoplasias.
3. fatores de risco.
4. controle de infecções.
5. mortalidade.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Chefe do departamento: Prof. Dr. Sérgio Barsanti Wey

Coordenador do Curso de Pós-graduação: Prof. Dr. Arnaldo Lopes Colombo

*Poucos terão a grandeza
para dobrar a história,
Mas cada um de nós
pode trabalhar para mudar
uma pequena parte dos acontecimentos...
A história é feita de
inúmeros atos de coragem e crença.
– Robert F. Kennedy -*

*Permanecendo o que somos,
Não podemos nos tornar aquilo que precisamos ser.
- Max DePree -*

A Deus pela força nos momentos em que mais precisei;

*Ao meu querido e amado esposo Manuel, que está ao
meu lado em todos os momentos, incentivando-me,
sempre demonstrando um gesto de amor, carinho,
atenção e dando força quando tudo que está a minha volta
parece desmoronar.*

Agradecimentos

À **minha família** pela paciência, compreensão e pelo apoio nesta jornada.

Ao **Prof. Dr. Eduardo Alexandrino Servolo de Medeiros**, meu orientador, que com seu espírito crítico teve uma importante participação na minha formação.

À **Drª Luci Corrêa**, pela amizade, carinho, apoio, incentivo e com muita paciência orientou-me neste trabalho.

À **Julia Yaeko Kawagoe**, pela amizade, pelos ensinamentos e força sempre presente.

Ao **Dr Arnaldo Colombo**, pelas orientações e incentivo à pesquisa.

À **Claudia Vallone Silva**, pela amizade e parceria tanto no trabalho quanto na escola.

À querida **Leo**, minha consultora de Excel, pelo carinho e atenção sempre dispensados.

À **Claudia Balbuena e Luis Lambret** pela amizade e torcida.

À **Fernanda Vasconcelos Savatin** pela amizade e auxílio durante a coleta de dados.

À minha prima **Graziela**, pelo carinho e valioso auxílio na revisão gramatical desta tese.

Ao meu grande amigo **Fabio Lage**, pela amizade e apoio.

À minha amiga **Clarice Nishimura**, pelo carinho e estímulo constante.

Aos meus **amigos e amigas** pelas demonstrações de carinho e por compreenderem minha ausência.

Aos **professores**, meus grandes mestres, que contribuíram para minha formação.

Ao **André, Jairo, Miriam e Venâncio**, pela atenção, carinho, presteza e paciência.

Ao **Renato, Kioko e José Belém**, pelas orientações e suporte na aquisição das referências bibliográficas.

Ao **Frederico**, pela atenção e suporte na análise estatística.

À **Marisa Perez**, pela atenção e auxílio na formatação desta tese.

Ao **Hospital Israelita Albert Einstein** por autorizar a execução deste trabalho.

SUMÁRIO

Dedicatória	iv
Agradecimentos	v
Lista de gráficos	vii
Lista de tabelas	viii
Resumo	ix
1. INTRODUÇÃO	2
1.1. O papel da neutropenia na aquisição das infecções	4
1.2. O paciente oncológico e as infecções relacionadas à assistência à saúde	10
1.3. Vigilância epidemiológica das infecções relacionadas à assistência à saúde.....	13
2. OBJETIVOS	19
3. CASUÍSTICA E MÉTODO	21
3.1 Local do estudo	21
3.2 Serviço de Controle de Infecção Hospitalar	21
3.3 Vigilância epidemiológica das infecções relacionadas à assistência à saúde na Unidade Oncológica	22
3.4 População Estudada	23
3.4.1 Critérios de inclusão	23
3.4.2 Critérios de exclusão	23
3.5 Variáveis estudadas e definições.....	24
3.6 Análise estatística.....	27
4.RESULTADOS	30
4.1 Características gerais.....	30
4.2 Distribuição topográfica e incidência das infecções relacionadas à assistência à saúde.....	34
4.3 Agentes etiológicos das infecções relacionadas à assistência à saúde.....	44
à saúde.....	4.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição das doenças de base dos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005.....	31
Gráfico 2 - Distribuição das doenças hematológicas encontradas nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005	31
Gráfico 3 - Densidade de incidência de infecção relacionada à assistência à saúde por 1000 pacientes-dia nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005.....	35
Gráfico 4 - Densidade de incidência (por 1000 pacientes-dia) das infecções relacionadas à assistência à saúde por mês nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005	36
Gráfico 5 - Densidade de incidência de infecção relacionada à assistência à saúde por 1000 neutropenia-dia nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005.....	36
Gráfico 6 - Densidade de incidência (por 1000 neutropenia-dia) das infecções relacionadas à assistência à saúde por mês nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005	37
Gráfico 7 - Distribuição das infecções primárias da corrente sanguínea diagnosticadas nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005.....	38
Gráfico 8 - Densidade de incidência das infecções da corrente sanguínea associadas a cateter venoso central por 1000 cateter venoso central-dia nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005	39
Gráfico 9 - Densidade de incidência (por 1000 cateter venoso central-dia) das infecções de corrente sanguínea mensal associada a cateter venoso central nos pacientes oncológicos com neutropenia na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005	40
Gráfico 10 - Distribuição das outras infecções diagnosticadas nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005	41
Gráfico 11 - Agentes etiológicos das infecções relacionadas à assistência à saúde dos pacientes neutropênicos internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005 (n=92).....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais de 206 pacientes neutropênicos internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005	33
Tabela 2 - Fatores de risco para infecção estudados nos 206 pacientes neutropênicos internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005	34
Tabela 3 - Distribuição topográfica das infecções relacionadas à assistência à saúde nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005	42
Tabela 4 - Distribuição topográfica das infecções relacionadas à assistência à saúde por doença hematológica e tumores sólidos nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005	43
Tabela 5 - Distribuição dos agentes etiológicos das infecções relacionadas à assistência à saúde dos pacientes neutropênicos internados na unidade oncológica identificados laboratorialmente no período de 1/2/2001 a 31/1/2005 (n=92)	45
Tabela 6 - Análise univariada dos fatores de risco para a primeira infecção relacionada à assistência à saúde nos 206 pacientes neutropênicos internados na unidade oncológica	47
Tabela 7 - Análise de regressão logística múltipla dos fatores de risco para a primeira infecção relacionada à assistência à saúde nos 206 pacientes neutropênicos internados na unidade oncológica	48

RESUMO

Objetivos: analisar a aplicação de um componente específico para o diagnóstico das infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes com câncer durante o período de neutropenia; avaliar as variáveis associadas e determinar a mortalidade associada às infecções relacionadas à assistência à saúde nesta população. **Métodos:** foi realizado um estudo de coorte no Hospital Israelita Albert Einstein, hospital privado, com 430 leitos. Foram acompanhados os pacientes com câncer e neutropenia (definido como sendo a contagem absoluta de neutrófilos ≤ 500 células/mm³ de sangue) admitidos consecutivamente na Unidade Oncológica entre primeiro de fevereiro de 2001 e 31 de janeiro de 2005. A vigilância epidemiológica, realizada por enfermeiro epidemiologista utilizando formulário específico, consiste na busca ativa dos casos de infecção (segundo critérios diagnósticos do Centers for Disease Control and Prevention), fatores de risco associados e levantamento do número de granulócitos. **Resultados:** foram acompanhados 206 pacientes (6212 pacientes-dia e 3113 neutropenia-dia). A maioria pertencia ao sexo masculino (58,7%). A mediana de idade foi 53 anos (2 - 86 anos). As doenças hematológicas foram as mais freqüentemente encontradas, destacando-se os linfomas e leucemia. Houve predomínio de transplante de medula autólogo (86,6% dos transplantes incluídos). A maioria dos pacientes apresentou apenas um episódio de neutropenia, com uma média de 1,7 (1-9) episódios. O cateter venoso central esteve presente na maioria dos pacientes (82,5%). Foram diagnosticadas 169 infecções relacionadas à assistência à saúde em 104 pacientes. A taxa de densidade de infecção foi de 27,2 por 1000 pacientes-dia e a taxa de densidade por neutropenia-dia foi de 54,3. Das infecções relacionadas à assistência à saúde, a mais freqüente foi a de corrente sanguínea associada á cateter venoso central, sendo a densidade de incidência de 22,3 por 1000 cateteres venosos central-dia. A mortalidade associada às infecções relacionadas à assistência à saúde nesta população foi 1,2%. Cinco variáveis associaram-se independentemente com o risco de

desenvolver infecção relacionada à assistência à saúde: ocorrência de dois ou mais episódios de neutropenia (OR 4,59; IC95%= 2,12 - 9,95; $p= 0,0001$), ter sido submetido a transplante de medula óssea autólogo (OR 3,68; IC95%= 1,69 - 7,99; $p= 0,05$), ser paciente neutropênico grave no qual a contagem de neutrófilos foi ≤ 100 por mm^3 de sangue (OR 5,59; IC95%= 1,28 - 24,28; $p= 0,02$), ter recebido tratamento quimioterápico no período prévio a neutropenia (OR 3,06; IC95%= 1,35 - 6,96; $p= 0,0076$) e ter utilizado antiviral (OR 2,31; IC95%= 2,13 - 4,75; $p= 0,02$) antes da infecção relacionada à assistência à saúde. **Conclusões:** o componente neutropenia-dia foi importante para o diagnóstico das infecções relacionadas à assistência à saúde durante o período de neutropenia, mas a coleta do número de granulócitos demanda tempo. Os fatores de risco associados a aquisição de infecções relacionadas à assistência à saúde estão mais relacionados a doença de base do paciente, terapêutica e suas consequências. Observou-se baixa mortalidade nesta população.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

O avanço da terapia antimicrobiana e das medidas de suporte, tais como a melhora dos acessos venosos, suporte com sangue e nutrição, têm aumentado a sobrevida dos pacientes oncológicos.

Todavia, as novas modalidades terapêuticas como o transplante alogênico de medula óssea, a quimioterapia em altas doses com resgate hematológico, tornaram a neutropenia um evento cada vez mais comum nos pacientes oncológicos (Rotstein et al, 1988; Burik et al, 2005).

Dentre os diversos fatores de risco para infecção nestes pacientes, a neutropenia é o principal deles. A intensidade e a duração da neutropenia se correlacionam com um risco maior de desenvolver infecções (Nucci et al, 1998; Rolston, 2000; Alexander et al, 2002; Hughes et al, 2002; Jenson, 2003; Einsele et al, 2003; Crighton, 2004).

Existe um aumento significativo das infecções quando a contagem de neutrófilos periféricos está abaixo de 500 células/mm^3 de sangue e particularmente quando está abaixo de 100 células/mm^3 (Rolston, 2000; Donowitz et al, 2001; Jenson, 2003; Ohyashiki, 2004).

Os pacientes oncológicos e com neutropenia podem desenvolver febre por várias razões, incluindo causas não infecciosas e infecciosas (Baden et al, 2002; Paesmans, 2000). Dentre os pacientes que estão neutropênicos e têm um novo episódio de febre, pelo menos 60% desenvolverão infecção e aproximadamente 20% terão bacteremia. A

mortalidade destes pacientes é extremamente alta se a terapia não for iniciada na primeira evidência de infecção (Wujcik, 2004).

Há aproximadamente três décadas os episódios infecciosos que ocorrem em pacientes neutropênicos, por estarem freqüentemente associados a elevada morbidade e mortalidade (Risi et al, 1998; Gillespie et al, 1998), têm sido tratados como urgência médica, levando, por vezes, a indicação de internação hospitalar.

Atualmente, no Brasil, segundo registros do Sistema Único de Saúde, 3,3% das internações hospitalares são para tratamento de neoplasias. Dados extraídos do DATASUS com base nas certidões de óbitos revelam que, em cada dez das principais causas de morte as neoplasias aparecem em segundo lugar perdendo apenas para as doenças circulatórias (DATASUS, 2000; Kligerman, 2002).

Na vigência da hospitalização os pacientes oncológicos neutropênicos deparam-se com uma séria ameaça, as infecções relacionadas à assistência à saúde (anteriormente denominadas infecções hospitalares).

A despeito da infecção relacionada à assistência à saúde ser um problema grave nos pacientes oncológicos neutropênicos, especialmente durante sua imunossupressão grave e prolongada, os dados sobre esta complicação são limitados, o que torna difícil julgar a magnitude do problema.

1.1 O papel da neutropenia na aquisição das infecções

Nos pacientes com câncer, a frequência e a gravidade da infecção depende, quase sempre, de uma interação complexa de um número de fatores que incluem a malignidade latente, o estado da medula óssea, a imunidade celular e humoral anormal associada a malignidade da doença ou induzida pela terapia, que rompe a integridade cutânea-mucosa e altera a microbiota do paciente. De todos estes fatores, o que mais contribui para as complicações infecciosas nos pacientes oncológicos é a neutropenia (Koll et al, 1993; Hughes et al, 1996; Banerjee et al, 1991; Chanock, 1993; Rolston, 2000; Paesman, 2000; Rolston, 2004).

A neutropenia, em pacientes com câncer induzida pela doença de base e/ou pelo tratamento, tem sido reconhecida por três décadas como o fator de risco sentinela para o desenvolvimento de infecções graves (Rolston, 2000; Crighton, 2004; De Pauw et al, 2005).

Na década de 60 o conceito da neutropenia, como fator de risco para infecção, começou a ser incorporado a partir do trabalho realizado por Bodey et al. O estudo demonstrou que o risco de complicações infecciosas em pacientes portadores de leucemia, submetidos à quimioterapia, está relacionado diretamente ao grau e a duração da neutropenia. Neste trabalho foi observado um aumento do número de infecções graves à medida que era reduzido o número de granulócitos abaixo de 1000 células/mm³ de sangue, chegando a 12% de incidência e aumento ainda maior, para 28% na incidência de infecções, caso o número de granulócitos estivesse abaixo de 100 células/mm³ de sangue. A incidência de infecção chegou a 100%

quando a neutropenia foi mantida por cinco dias; indicando uma relação direta entre o risco de infecção e a duração da neutropenia. Eles notaram que o prognóstico destes pacientes dependia, não só, da associação entre febre, infecção e queda do número absoluto de neutrófilos, como também da duração da neutropenia. Assim, junto da descrição original de febre e neutropenia, foi identificado este fator adicional que modifica o risco do paciente. Eles publicaram as bases da antibioticoterapia empírica nestes pacientes (Bodey et al, 1966).

Durante os anos 50, o agente etiológico mais freqüente das infecções entre os pacientes neutropênicos febris era o *Staphylococcus aureus*. Com o advento das penicilinas, as bactérias Gram-negativas (*Pseudomonas aeruginosas*, *Klebsiella* spp, *Escherichia coli*) surgiram como o grupo principal. As infecções por *Pseudomonas aeruginosa* eram particularmente comuns e estavam associadas a alta taxa de mortalidade (Picazo, 2004).

Na década de 70, com o advento dos aminoglicosídeos e penicilinas com atividade anti-pseudomonas, as bacteremias por Gram-negativos passaram a ser controladas (Viscoli et al, 2002)

Schimpff et al (1971) tomando proveito da carbenicilina, que se tornaria o mais novo antibiótico de amplo espectro para o tratamento empírico da neutropenia febril; observaram 75 pacientes com diagnóstico de leucemia aguda que apresentaram neutropenia febril. Estes foram tratados empiricamente com carbenicilina e gentamicina; apresentando melhor evolução do que os pacientes que, em anos anteriores, tiveram infecção por

Pseudomonas aeruginosa cuja infecção foi tratada somente com gentamicina. Mais adiante notaram que, ao contrário dos pacientes que recebiam os dois antibióticos, os pacientes tratados somente com gentamicina, ocasionalmente, tinham bacteremia persistente, apesar de aparente sensibilidade. Esta observação forneceu base científica para o uso de dois antibióticos associados para *Pseudomonas* como regime empírico para neutropenia febril.

Pizzo et al (1979 e 1982) no National Cancer Institute mais adiante avaliaram esquemas empíricos no tratamento da neutropenia febril. Como Bodey et al, estes investigadores classificaram os pacientes cuja neutropenia se resolveu dentro de sete dias como sendo de baixo risco. No mesmo período realizaram dois estudos e produziram um algoritmo eficiente para tratar pacientes com neutropenia. Depois de sete dias, se a febre estiver resolvida, continua-se com o antibacteriano para proteger o paciente contra o risco de infecção bacteriana; mas se a febre estiver presente, continuar com antibacteriano, adicionando anfotericina para infecções fúngicas.

Talcott et al (1988) sentem necessidade de estimar a magnitude do risco dos pacientes com neutropenia febril antes de encaminhá-los para o tratamento domiciliar. Diante disso, desenvolvem o primeiro instrumento de avaliação dos pacientes neutropênicos febris quanto ao risco de desenvolver complicações, num estudo retrospectivo dos 261 episódios de neutropenia febril, ocorridos no período de um ano, no Instituto de Câncer Dana-Farber. Alguns fatores clínicos foram associados à ocorrência destas complicações,

por exemplo, os tratamentos intensivos como transplante de medula óssea e terapia de indução para leucemia aguda, febre alta ($>39^{\circ}\text{C}$), bacteremia documentada, neutropenia grave (< 100 células/ mm^3 de sangue) e a presença de cateter venoso central (Talcott, 1997).

No final dos anos 80 e durante os anos 90, os microrganismos Gram-positivos (*Staphylococcus* coagulase-negativo, *Streptococcus* α -hemolítico, *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente - MRSA) tornaram-se importantes agentes de infecção nesta população. As causas dessas mudanças na epidemiologia das infecções não estão claramente identificadas, mas podem estar associadas ao uso de esquemas mais agressivos de quimioterapia e radioterapia, neutropenia grave e prolongada, uso cada vez mais freqüente de cateteres intravenosos e pressão seletiva exercida pelos antibióticos. A expansão das infecções fúngicas também foi observada nesta época. Nos últimos anos, tem-se observado o aparecimento dos microrganismos Gram-negativos multiresistentes e de outros microrganismos, como *Listeria*, *Pneumocystis jiroveci* e Gram-positivos resistentes aos glicopeptídeos (Koll et al, 1993; Picazo, 2004).

Uma série de variáveis relacionadas a neutropenia tem impacto sobre o risco de desenvolver infecção e recorrência da infecção caso ela já tenha ocorrido. A primeira destas variáveis é a intensidade ou grau da neutropenia e sua tendência à queda, há uma relação inversa com o risco de infecção; quanto menor o número de neutrófilos maior o risco de infecção. Este risco torna-se ainda maior quando o número absoluto de neutrófilos é

inferior a 100 células/mm³ (Banerjee et al, 1991; Chanock, 1993; Hughes et al, 1996; Rolston, 2000; Jenson, 2003; Urabe, 2004).

Outra variável importante é a duração da neutropenia a qual mantém uma relação direta com o risco de infecção (Nucci et al, 1998; Rolston, 2000; Jenson, 2003; Crighton, 2004). Há um risco estimado que a maioria dos pacientes que tem um número absoluto de neutrófilos de 100 células/mm³ por três semanas desenvolverá infecção. Uma vez desenvolvido a infecção num paciente neutropênico, a duração da neutropenia subsequente também terá um impacto na resposta a terapia antimicrobiana e o desenvolvimento de complicações durante os episódios de febre (Rolston, 2000).

Tomando como base a duração da neutropenia os pacientes neutropênicos podem ser divididos em grupos de alto e baixo risco. Os pacientes de baixo risco (geralmente, aqueles com tumores sólidos e os que têm recebido regimes quimioterápicos menos intensos) têm tido neutropenia não mais que 10 dias e, freqüentemente, tem excelente resultado e, raramente, apresentam complicações infecciosas secundárias. Em contrapartida, os pacientes de alto risco (aqueles que têm tido neutropenia por mais de 10 dias e os transplantados de medula óssea) são vulneráveis não somente a infecções bacterianas, mas também a uma segunda ou a múltiplas complicações infecciosas por bactérias, vírus, fungos ou parasitas (Pizzo, 1999).

Um outro fator que determina maior ou menor risco de infecção em pacientes neutropênicos é a velocidade com que o número de neutrófilos

diminui. Quanto mais rápido a neutropenia se desenvolve, maior é o risco de infecção (Nucci et al, 1998; Donowitz et al, 2001).

Os sítios anatómicos mais comuns envolvidos nas infecções em pacientes neutropênicos incluem a corrente sangüínea, orofaringe, trato urinário, pulmão, pele e tecidos moles, incluindo a região periretal (Rolston, 2000; Donnelly et al, 2005).

As principais portas de entrada para os microrganismos nos pacientes neutropênicos são pele, trato respiratório superior e trato gastrointestinal, porém o padrão dos sinais de infecção podem estar ausentes devido a falha na resposta inflamatória (Rotstein et al, 1988; Rolston, 2000; Urabe, 2004; Wujcik, 2004; Donnelly et al, 2005) tornando difícil reconhecer ou identificar o sítio infeccioso. Geralmente, as infecções são causadas por microrganismos que já colonizam o paciente embora, alguns destes microrganismos são adquiridos após sua admissão no hospital (Rolston, 2000).

A febre é a principal e, algumas vezes, a única manifestação das infecções graves nos pacientes imunocomprometidos (Pizzo, 1999).

Com o aumento do número de pacientes que recebem quimioterapia em altas doses ou são submetidos a transplantes de medula óssea, o complexo febre e neutropenia têm sido mais freqüentes (Nucci et al, 2000; Nichols, 2003; Jenson, 2003; Rolston, 2004; Burik et al, 2005).

Durante a neutropenia os episódios de bacteremia estão presentes nas várias infecções que ocorrem em pacientes onco-hematológicos, as

quais podem ser documentadas clínica ou microbiologicamente (Schiel et al, 2003; Rolston, 2004). O aumento da utilização de dispositivos intravasculares têm resultado em um aumento significativo de bacteremias por microrganismos Gram-positivos (Koll et al, 1993; Buchheidt et al, 2003; Ramphal, 2004; Donnelly et al, 2005) e fungos (Koll et al, 1993; Wanke et al, 2000). Todavia, a bacteremia ocorre somente em 15 a 20% dos pacientes com infecção documentada (Rolston, 2004).

Os microrganismos Gram-negativos têm sido isolados freqüentemente nas infecções do trato urinário, trato respiratório e trato gastrointestinal através da translocação destes agentes do trato intestinal para a corrente sangüínea (Koll et al, 1993; Rolston, 2004; Buchheidt et al, 2003).

Já nos pacientes submetidos à quimioterapia intensiva, os microrganismos saprófitos da mucosa de orofaringe e intestinal têm sido os responsáveis pela bacteremia; especialmente se a microbiota intestinal Gram-negativa estiver suprimida por conta da quimioprofilaxia antibacteriana (Buchheidt et al, 2003).

1.2 O paciente oncológico e as infecções relacionadas à assistência à saúde

Em quatro instituições brasileiras (Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto, Universidade Estadual de Campinas, Instituto Nacional de Câncer e Universidade Federal do Rio de Janeiro), foi realizado um estudo em que foram analisados os episódios infecciosos dos pacientes submetidos

a transplante de medula óssea. Nos transplantes autólogos, houve predomínio de bactérias Gram-positivas e bactérias Gram-negativas. Entretanto, a proporção de Gram-negativos variou em cada instituição. Um fator que pode ter influenciado foi o uso de quinolonas na profilaxia antibacteriana, além disso, foram observadas diferenças nas práticas de uso de quinolonas. No transplante alogênico, os dados de dois centros brasileiros, Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto e Universidade Federal do Paraná, sugerem que nas infecções da corrente sanguínea as bactérias Gram-positivas predominam (Nucci et al, 1998).

Em estudo realizado por Carlisle et al, no Albert Einstein Cancer Center do Montefiore Medical Center (New York), foram encontradas altas taxas de infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes neutropênicos (48,3/100 pacientes neutropênicos e 46,3/1000 dias sob risco) quando comparam aos dados do sistema NNIS utilizando outros pacientes de alto risco, como os dos centros de terapia intensiva (9,2/1000 pacientes-dia). Foram acompanhados pacientes com doenças hematológicas malignas, incluindo os pacientes submetidos a transplante de medula óssea e os que receberam altas doses de quimioterápicos devido a tumores sólidos. A neutropenia mostrou ser um fator de risco significativo para infecção. Das infecções relacionadas à assistência à saúde, a mais freqüente foi a de corrente sanguínea. (Carlisle et al, 1993).

Nucci et al (1997) avaliaram prospectivamente, em dois hospitais brasileiros, a evolução de todos os episódios de febre e neutropenia em pacientes com doenças hematológicas. Verificaram que a ocorrência de

superinfecção é comum em pacientes neutropênicos e os fungos e as bactérias gram-negativas resistentes eram os agentes etiológicos mais freqüentes. Dentre os fatores de riscos identificados estiveram presentes, a duração da neutropenia, o uso de cateter venoso central, febre persistente após três dias de antibioticoterapia e profilaxia com quinolonas. Encontraram também uma taxa de mortalidade atribuída alta.

Fagnani et al (2002) num estudo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de Campinas envolvendo todos os pacientes com doenças onco-hematológicas internados neste hospital no período de setembro/2001 a abril/2002, encontraram elevada taxa de infecção nos pacientes com neutropenia grave (58,7/1000 dias sob risco).

Araya et al, no Serviço de Transplante de Medula do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, também encontraram uma elevada taxa de infecção em pacientes com neutropenia (47,5/1000 dias sob risco). Das infecções diagnosticadas, a do trato respiratório foi mais freqüente seguida pela infecção da corrente sangüínea, infecção do trato urinário, partes moles e tiflíte. Dos agentes etiológicos identificados o *Staphylococcus epidermidis* foi o mais freqüente. A taxa de óbito por episódio de neutropenia foi de 27% no ano de 2001 e 36% no primeiro semestre de 2002 (Araya et al, 2002).

Engelhart et al (2002), acompanharam, prospectivamente, durante três períodos os pacientes adultos com doença onco-hematológica internados na Unidade Oncológica do Hospital da Universidade de Bonn (Alemanha). Verificaram que o risco para infecção hospitalar e febre de

origem indeterminada era, significativamente, mais alto durante o período de neutropenia.

Kanamaru et al (2004), em estudo realizado no Kinki University Hospital, compararam os agentes etiológicos das bacteremias e fungemias de pacientes neutropênicos do período de 1985 a 1996 com os agentes identificados no período de 1997 a 2002. A prevalência dos microrganismos Gram-negativos diminuiu. Em contrapartida, houve um aumento na prevalência dos microrganismos Gram-positivos. No segundo período, os *Staphylococcus* spp predominaram, correspondendo a 22% dos isolados e o *Staphylococcus* metilino-resistente aumentou de 5% para 14% dos isolados. A *Pseudomonas aeruginosa* assume o segundo lugar, embora a prevalência tenha diminuído no segundo período (11,6%) comparando com o primeiro (16,8%). A *Candida* spp também foi relativamente freqüente (11%).

A mortalidade relacionada a neutropenia é significativa. Nos últimos cinquenta anos a taxa era em torno de 80%; agora é menor que 20%. Um dos grandes eventos que justificam esta mudança foi a ampla aceitação da terapia antibiótica empírica nos pacientes neutropênicos (Jenson, 2003).

1.3 Vigilância epidemiológica das infecções relacionadas à assistência à saúde

A observação sistemática destes pacientes detectando a ocorrência de eventos infecciosos e seus fatores de risco estão contemplados durante a vigilância, que é um dos pontos centrais de atuação do Serviço de Controle das Infecções Hospitalares. São obtidos indicadores que permitem conhecer

a realidade epidemiológica histórica e a determinação de parâmetros aceitáveis, determinar situações que merecem atuação especial e avaliar fatores que possam estar associados ao aumento ou diminuição de ocorrência do evento estudado. A vigilância epidemiológica é fundamental no processo que visa controlar e prevenir as infecções relacionadas à assistência à saúde, sendo considerada, por alguns autores, a coluna vertebral de um programa de controle de infecções relacionadas à assistência à saúde (Emori et al, 1991).

Na década de 50, a ocorrência de surtos de infecção por *Staphylococcus aureus* resistentes a penicilina em hospitais norte-americanos, fez com que aumentasse o interesse pela epidemiologia hospitalar e pela vigilância epidemiológica destas infecções.

Na década de 70, o CDC (Centers for Disease Control and Prevention) estabeleceu um sistema avançado de vigilância epidemiológica de infecções relacionadas à assistência à saúde para auxiliar a criação de um banco de dados nacional, assim como melhorar os métodos de vigilância nos hospitais. Inicialmente, hospitais voluntários realizavam uma vigilância estreita dos pacientes agudamente enfermos, utilizando definições e códigos uniformizados e remetiam os resultados mensalmente. O CDC registrava, analisava os dados e, os resultados desta análise eram encaminhados aos hospitais de origem para que fossem tomadas providências necessárias para o controle das infecções. Além disso, os dados nacionais sumarizados eram publicados periodicamente. Até 1985 este sistema permaneceu inalterado, quando os objetivos do projeto foram ampliados para enfatizar a

natureza colaborativa do programa. As informações eram mais detalhadas para melhor caracterizar as infecções e deixar claro os fatores de risco específicos. Outras mudanças foram feitas nos anos 80 no NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance System), cujos objetivos foram estimar a incidência de infecções hospitalares nacional, detectar tendências, fatores de risco e surtos, comparar taxas entre diferentes instituições e estabelecer estratégias de controle das infecções relacionadas à assistência à saúde (Emori et al, 1991).

O sistema NNIS é constituído dos componentes: cirúrgico, cuidados intensivos adultos, pediátricos e neonatais (berçário de alto risco). Estabelece critérios diagnósticos de infecções relacionadas à assistência à saúde e fatores de risco, aplicáveis de forma global ou específica, contemplando as diferenças inerentes aos diversos grupos de pacientes com maior ou menor risco de desenvolver infecções (Emori et al, 1991; Garner et al, 1996; Horan et al, 1997). O componente geral, nos últimos anos, foi substituído por uma vigilância focada nos pacientes que possuem maiores riscos para aquisição de infecção, neste sentido, incluir-se-ia a vigilância das infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes oncológicos.

Há uma grande preocupação na área da saúde no que tange a assistência aos pacientes com câncer. Vários são os esforços empregados dentro dessa área no sentido de se aumentar a sobrevida dos pacientes oncológicos e melhorar a sua qualidade de vida. Alguns tratamentos mais potentes têm sido dados a estes pacientes, tais como quimioterapia em altas doses e transplante de medula óssea. No que se refere ao transplante de

medula óssea, instituições de saúde tanto privadas quanto públicas, seguindo as recomendações do CDC para prevenção de infecções oportunistas em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (CDC, 2000), tem investido na criação de ambientes protetores para estes pacientes. Estes dois exemplos retratam a nossa realidade, um deles é a reforma recente na Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Albert Einstein com individualização da caixa d'água, troca de todo o sistema de pressão positiva, além da melhoria na estrutura interna dos apartamentos; e no Hospital São Paulo foi inaugurado uma unidade específica para pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.

Observa-se um avanço nas medidas de suporte e terapia antimicrobiana as quais contribuem para a sobrevivência dos pacientes com câncer, em contra-partida estes se tornam mais propensos a longos períodos de imunossupressão e conseqüentemente maior risco para desenvolver infecções.

A despeito do estudo das infecções em indivíduos neutropênicos ter iniciado na década de 50, até hoje não se padronizou uma metodologia para vigilância epidemiológica destes pacientes. A intensidade e a duração da neutropenia correlacionam-se com um risco maior de desenvolver infecções. Na prática, não encontramos classificação nem metodologia de vigilância específica que nos permita uma análise mais acurada das infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes com neutropenia febril.

A ausência de estudos utilizando um componente específico neutropênico para obtenção de taxas de infecções relacionadas à

assistência à saúde, motivou a realização deste trabalho. É importante estudar o impacto das infecções, seus fatores de riscos assim como a mortalidade associada nesta população, especialmente nos episódios de neutropenia, para que as conhecendo, possamos elaborar estratégias que minimizem a sua ocorrência; promovendo uma melhor qualidade no atendimento destes pacientes.

Objetivos

2. OBJETIVOS

1. Analisar a aplicação de um componente específico para o diagnóstico das infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes com câncer durante o período de neutropenia.
2. Avaliar as variáveis associadas às infecções relacionadas à assistência à saúde nesta população.
3. Determinar a mortalidade associada às infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes com câncer e neutropenia.

Casuística e Método

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Local do Estudo

Este trabalho foi realizado no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), hospital privado da cidade de São Paulo. O HIAE possui 430 leitos distribuídos em três Centros de Terapia Intensiva (CTIs) adulto, pediátrica e neonatal, maternidade, pediatria, unidades de clínica médica cirúrgica das quais estão subdivididas em especialidades como: cardiologia, ortopedia, cirurgia plástica, gastroenterologia, urologia e oncologia (incluindo Unidade de Transplante de Medula Óssea). A Unidade Oncológica compõe-se de 31 leitos para internação de pacientes adultos com neoplasias e 5 leitos destinados para internação de pacientes submetidos a transplante de medula óssea (adultos e crianças). Portanto a Unidade de Transplante de Medula Óssea possui cinco leitos, sendo três quartos com ambiente especial com sistema de filtragem de ar através de filtro HEPA (High Efficiency Particulate Air) e os cuidados diretos são prestados exclusivamente por enfermeiros. Esta Instituição conta com um ambulatório que atende pacientes oncológicos que necessitam realizar esquema de quimioterapia, realizar exames de controle e avaliação médica.

3.2 Serviço de Controle de Infecção Hospitalar

O Serviço de Controle de Infecção Hospitalar foi criado em 1985. O serviço conta com duas médicas infectologistas, quatro enfermeiros e uma secretária. O Programa de Controle de Infecção, abrange as seguintes atividades: vigilância epidemiológica, investigação epidemiológica,

assessoria direta à administração do hospital, elaboração e revisão das rotinas, educação continuada em infecções relacionadas à assistência à saúde, pareceres sobre planta física, fluxo de materiais e compra de equipamentos, entre outras.

3.3 Vigilância epidemiológica das infecções relacionadas à assistência à saúde na Unidade Oncológica

A vigilância epidemiológica é realizada pela enfermeira epidemiologista do SCIH, no mínimo três vezes por semana. Para cada paciente internado é preenchido um formulário (anexo 1). Estes pacientes são acompanhados até sua alta ou óbito. Para fins deste estudo, foi finalizado o acompanhamento dos pacientes que apresentaram contagem de neutrófilos >500 células/mm³ avaliados em duas análises consecutivas de sangue. A vigilância epidemiológica nesta unidade consiste em busca ativa dos casos de infecções relacionadas à assistência à saúde. São utilizados os resultados de exames microbiológicos, realizados pelo laboratório de microbiologia. O registro do número de granulócitos, durante a vigilância, é obtido eletronicamente através de um sistema desenvolvido pelo laboratório clínico juntamente com o laboratório de informática da instituição.

As infecções relacionadas à assistência à saúde são classificadas segundo os critérios diagnósticos dos Centers for Disease Control and Prevention (CDC), descritos no anexo 2. Na vigência de uma infecção relacionada à assistência à saúde, é preenchido um instrumento próprio de registro da infecção onde, além da identificação do paciente, constam a

topografia, o agente etiológico da infecção e os fatores de risco possivelmente relacionados. (anexo 3)

3.4 População estudada

O estudo foi realizado entre primeiro de fevereiro de 2001 e 31 de janeiro de 2005, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein e Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina.

É um estudo de coorte, incluindo todos os pacientes oncológicos admitidos consecutivamente na Unidade Oncológica.

3.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos os pacientes com internação na Unidade Oncológica (incluindo os pacientes oncológicos transferidos de outras unidades de internação); por um período maior que 24 horas e com contagem absoluta de neutrófilos ≤ 500 células/mm³ de sangue por no mínimo 24 horas.

3.4.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos os pacientes com um período de internação menor que 24 horas e os que possuíam contagem absoluta de neutrófilos > 500 células/mm³ de sangue em duas análises consecutivas. Além destes excluímos também os pacientes cujo diagnóstico não estava relacionado com doença onco-hematológica.

3.5 Variáveis estudadas e definições

O diagnóstico de admissão foi descrito de acordo com a Classificação Internacional de Doenças, décima revisão (CID10) e dentro das neoplasias subdividiu-se em hematológicas e tumores sólidos.

Foram considerados como tumores sólidos todas as neoplasias não hematológicas.

O acesso venoso central utilizado nestes pacientes foi classificado em cateter de curta permanência, semi-implantado e totalmente implantado.

Foi considerado como tempo de permanência do cateter venoso central a soma total dos dias de internação que o paciente permaneceu com este dispositivo.

Foi considerado como febre quando a temperatura axilar for maior do que 38°C.

A mucosite durante a neutropenia foi caracterizada pela inflamação e ulceração da mucosa oral, que se torna edemaciada, eritematosa e friável, resultando em dor, desconforto, disfagia e debilidade sistêmica.

Foi considerada a presença de tratamento quimioterápico, radioterápico e o uso de corticosteróides no período que antecedeu a neutropenia.

Foi considerada a presença de tratamento durante a internação com fator de crescimento de granulócito.

O uso prévio de antimicrobiano, antifúngico e antiviral incluíram a administração quaisquer destes medicamentos antes da primeira infecção hospitalar.

Foi realizada a classificação do episódio de infecção relacionada à assistência à saúde durante a neutropenia como clínica ou microbiologicamente documentada; onde se definiu que a infecção clinicamente documentada é aquela que apresenta manifestações clínicas, sem a identificação do agente etiológico responsável pela infecção e a infecção microbiologicamente documentada foi definida como sendo aquela que tem resultado positivo das culturas realizadas.

Na avaliação da letalidade considerou-se a mortalidade global e a ocorrência do óbito relacionado à infecção relacionada à assistência à saúde e a doença de base.

A mortalidade foi relacionada à infecção relacionada à assistência à saúde quando esta ocorreu até sete dias após o diagnóstico desta infecção.

A mortalidade foi relacionada à doença de base quando a infecção relacionada à assistência à saúde ocorreu num período maior do que sete dias.

Foi considerada infecção relacionada à assistência à saúde segundo Portaria nº 2616 (Ministério da Saúde, 1998) qualquer infecção adquirida após a internação do paciente e que se manifesta durante a mesma; ou mesmo após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares. Caso se desconheça o período de incubação do

microrganismo e não haja evidência clínica e/ou dado laboratorial de infecção, no momento da internação, é considerada infecção relacionada à assistência à saúde toda a manifestação clínica de infecção que se apresentar a partir de setenta e duas horas após a admissão; se antes deste período forem realizados procedimentos invasivos e/ou terapêuticos, é considerada infecção relacionada à assistência à saúde aquelas manifestadas antes de setenta e duas horas.

Em relação ao resultado da cultura da ponta do cateter venoso central consideramos como contaminação de cateter se a cultura semi-quantitativa positiva for menor do que 15ufc/placa e colonização do cateter se a cultura semi-quantitativa positiva for maior ou igual a 15 ufc/placa ou quantitativa positiva maior que 1000 ufc/ml, na ausência de sinais clínicos de infecção (CDC, 2002).

Todas as Infecções da Corrente Sangüínea que ocorreram em pacientes com cateter venoso central foram definidas como sendo Infecções da Corrente Sangüínea associadas a cateter venoso central (CDC, 2002).

Foi definida como infecção no sítio de inserção quando houve, no sítio de inserção do cateter, eritema, calor, edema ou dor ao redor do cateter; e a cultura de sangue periférico tenha sido negativa ou que não foi realizada. Neste caso não deve haver evidência de infecção da corrente sangüínea (CDC, 2002).

Foi definido como febre de origem não infecciosa a febre decorrente da doença de base, reações alérgicas, febre de origem central e febre por drogas.

Definiu-se como neutropenia-dia os dias de neutropenia que o paciente permaneceu sob risco para infecção.

3.6 Análise estatística

Os dados obtidos através do preenchimento das fichas de vigilância epidemiológica e de infecção relacionada à assistência à saúde foram armazenados em um banco de dados, especialmente construído no programa Excel da Microsoft Office 2000 Premium.

As variáveis categóricas foram apresentadas de forma descritiva em tabelas contendo frequências absolutas e relativas.

A avaliação da associação entre cada potencial fator de risco e a ocorrência de infecção foi realizada segundo o método de regressão logística binária univariada.

A análise multivariada foi aplicada utilizando-se o modelo de regressão logística binária múltipla com procedimento de seleção de variáveis tipo “stepwise”, com o objetivo de identificar fatores de risco independentes e controlar efeitos de confundimento. O procedimento “stepwise” consiste em iniciar a análise computacional somente com uma constante, sem nenhuma das variáveis de interesse. A cada passo, após acrescentar uma nova variável, retira-se do modelo aquela cuja contribuição parcial não foi considerada suficientemente significativa. As variáveis

contidas no modelo, em um determinado passo, não necessariamente permaneceram até o final do processo.

As variáveis que apresentaram probabilidade de significância (valor- p) menores que 0.25 na análise univariada foram consideradas modelo de regressão múltipla.

A adequação do modelo foi testada segundo o teste de Hosmer-Lemeshow onde o valor- $p < 0.05$ indica bom ajuste.

Todas as probabilidades de significância apresentadas são do tipo bilateral e valores menores que 0.05 considerados estatisticamente significantes. A razão de chances (“*odds ratios*”) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram estimados pela regressão logística. A análise estatística dos dados foi efetuada através do SAS 9.1 (Statistical Analysis System, Cary, NC, USA - 2004).

Resultados

4. RESULTADOS

4.1 Características gerais

Entre 1 de fevereiro de 2001 a 31 de janeiro de 2005 foram acompanhados na Unidade Oncológica do Hospital Israelita Albert Einstein 206 pacientes neutropênicos, sendo 121 (58,7%) do sexo masculino e 85 (41,3%) do sexo feminino, como descrito na tabela 1. Neste período foram observados 345 episódios de neutropenia.

A idade média destes pacientes foi de 51 anos, a mediana foi de 53 anos, variando de dois a 86 anos, como descrito na tabela 1.

A média e mediana de internação foram, respectivamente de 30,1 dias e 20 dias, variando de três a 190 dias, como apresentado na tabela 1.

A distribuição dos pacientes por doença de base, como podemos observar no gráfico 1, mostrou que as doenças hematológicas foram as mais freqüentemente encontradas (71,0%). Dentre elas, como podemos verificar no gráfico 2, destacam-se os linfomas (40,4%), leucemias (39,7%), mieloma múltiplo (15,0%) e mielodisplasia (4,8%). Os tumores sólidos estiveram presentes em 29% dos pacientes, com predomínio das neoplasias do sistema digestivo (28,3%), sistema respiratório e neoplasia de mama tendo a mesma proporção (16,7%).

Gráfico 1 - Distribuição das doenças de base dos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005

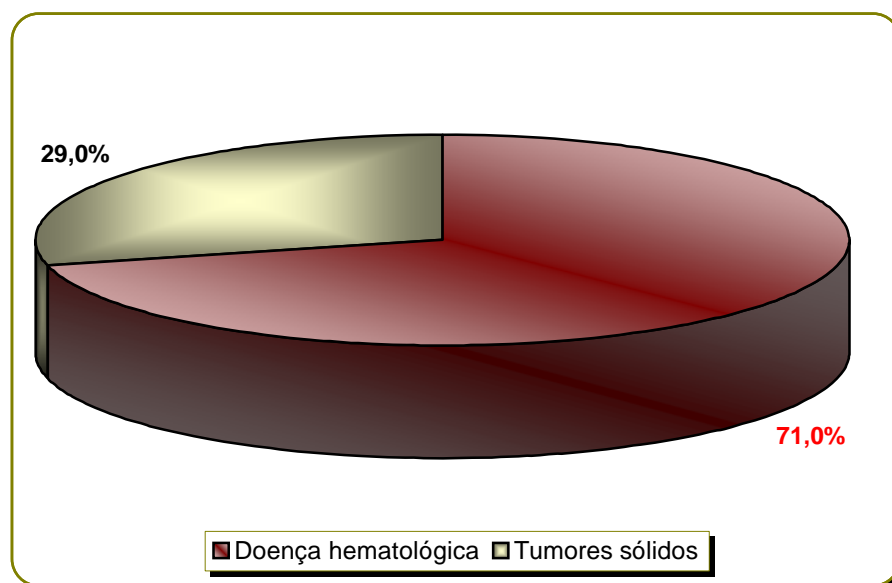
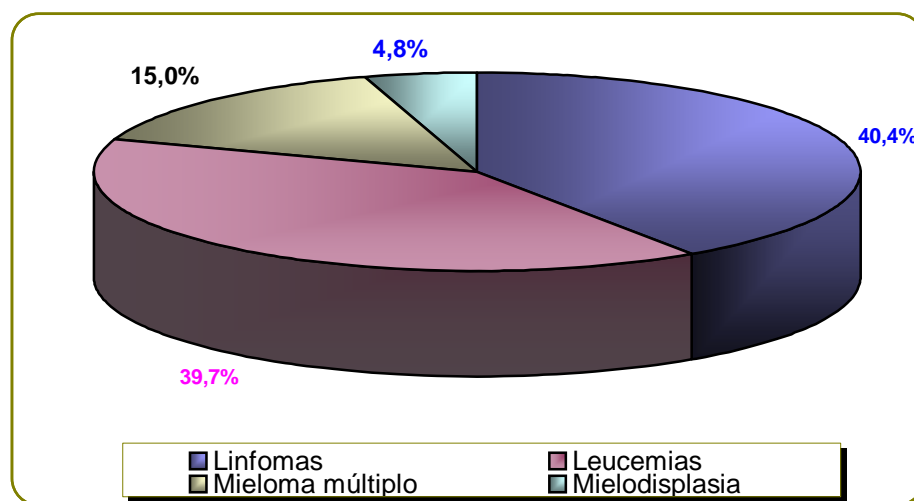


Gráfico 2 - Distribuição das doenças hematológicas encontradas nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005



A maioria dos pacientes (86,6%) foi submetida a transplante de medula óssea autólogo, como descrito na tabela 1, e 10 pacientes (13,3%) submetidos a transplante de medula óssea alogênico.

A maioria dos pacientes possuía cateter venoso central (82,5%), dos quais predominaram os cateteres venosos centrais de longa permanência (66,0%), como demonstrado na tabela 2.

No período prévio a neutropenia 13 pacientes (6,3%) utilizaram corticóide, 104 pacientes (50,5%) receberam tratamento quimioterápico, 35 pacientes (16,9%) utilizaram corticóide e receberam tratamento quimioterápico e cinco pacientes (2,4%) foram submetidos à radioterapia.

Quanto ao uso do fator de crescimento, este foi prescrito, antes do episódio de infecção, apenas para 98 pacientes (47,6%).

Em relação ao número de episódios de neutropenia ocorrido nos 206 pacientes verificamos que 140 pacientes (68,0%) apresentaram apenas um episódio de neutropenia, 57 pacientes (27,6%) apresentaram de dois a quatro episódios de neutropenia e nove pacientes (4,4%) apresentaram mais de cinco episódios de neutropenia.

A mucosite esteve presente em 61 pacientes (29,6%).

Antes da ocorrência da infecção relacionada à assistência à saúde a maioria dos pacientes utilizou algum antibiótico (82,5%) e antifúngicos (72,0%).

Em relação ao uso de antivirais observamos que 103 pacientes (50,0%) utilizaram-no antes da infecção.

Durante o período do estudo, 10 (4,8%) pacientes evoluíram para o óbito. Oito (3,8%) destes óbitos foram relacionados à doença de base e dois (1,2%) foram relacionados à infecção relacionada à assistência à saúde, pois ocorreram até sete dias após o diagnóstico desta infecção.

Os dados citados acima podem ser observados nas tabelas 1 e 2.

Tabela 1 - Características gerais de 206 pacientes neutropênicos internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005

Variáveis	N	%
Sexo		
Feminino	85	41,3
Masculino	121	58,7
Idade (em anos)		
2 a 18	14	6,8
19 a 65	137	66,5
> 65	55	26,7
Média de idade (em anos) - 51		
Mediana de idade (em anos) - 53 (2 - 86)		
Doença de base		
Doença hematológica	146	71,0
Linfomas	59	40,4
Leucemias	58	39,7
Mieloma múltiplo	22	15,0
Mielodisplasia	7	4,8
Tumores sólidos	60	29,0
Sistema digestivo	17	28,3
Sistema respiratório	10	16,7
Neoplasia de mama	10	16,7
Sistema reprodutor masculino	7	11,7
Sistema reprodutor feminino	7	11,7
Sistema nervoso central	4	6,6
Sistema músculo esquelético	3	5,0
Sistema urinário	2	3,3
Transplante de medula óssea		
Autólogo	65	86,6
Alogênico	10	13,3
Dias de internação		
Média de internação (em dias) - 30,1		
Mediana de internação (em dias) - 20 (3 - 190)		
Mortalidade relacionada à doença de base	8	3,8
Mortalidade relacionada à infecção relacionada à assistência à saúde	2	1,2

Tabela 2 - Fatores de risco para infecção estudados nos 206 pacientes neutropênicos internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005

Variáveis	N	%
Uso de cateter venoso central	170	82,5
Cateter de curta permanência	58	34,2
Cateter semi-implantado	73	42,9
Cateter totalmente implantado	39	22,9
Uso de corticóide pré-neutropenia	48	23,3
Quimioterapia pré-neutropenia	139	67,5
Radioterapia pré-neutropenia	5	2,4
Uso de fator de crescimento de granulócito previamente à infecção	98	47,6
Presença de mucosite	61	29,6
Episódios de neutropenia		
1 episódio	140	68,0
2 a 4 episódios	57	27,6
5 ou mais episódios	9	4,4
Uso de antibióticos previamente à infecção	170	82,5
Uso de antifúngicos previamente à infecção	148	72,0
Uso de antivirais previamente à infecção	103	50,0

4.2 Distribuição topográfica e incidência das infecções relacionadas à assistência à saúde

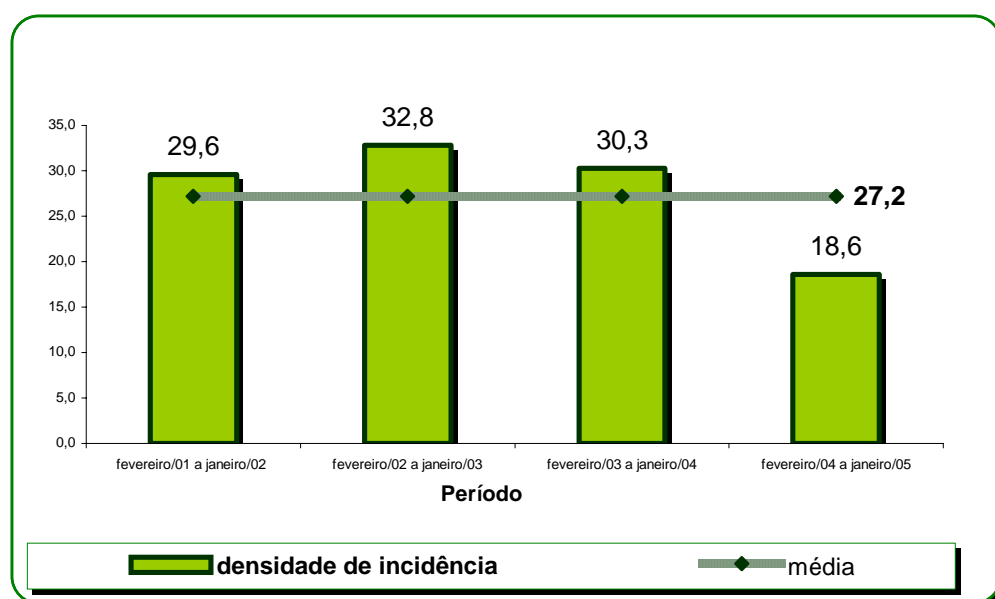
Durante o período do estudo os 206 pacientes neutropênicos totalizaram 6212 dias de internação, correspondendo a 3113 neutropenia-dia. Cento e quatro (50,5%) pacientes apresentaram 169 infecções relacionadas à assistência à saúde.

A densidade de incidência de infecção no período do estudo foi de 27,2 infecções por 1000 pacientes-dia e uma incidência de infecção de 54,3 por 1000 neutropenia-dia.

No gráfico 3 comparando a densidade de incidência de infecção relacionada à assistência à saúde (por 1000 pacientes-dia) anual com a

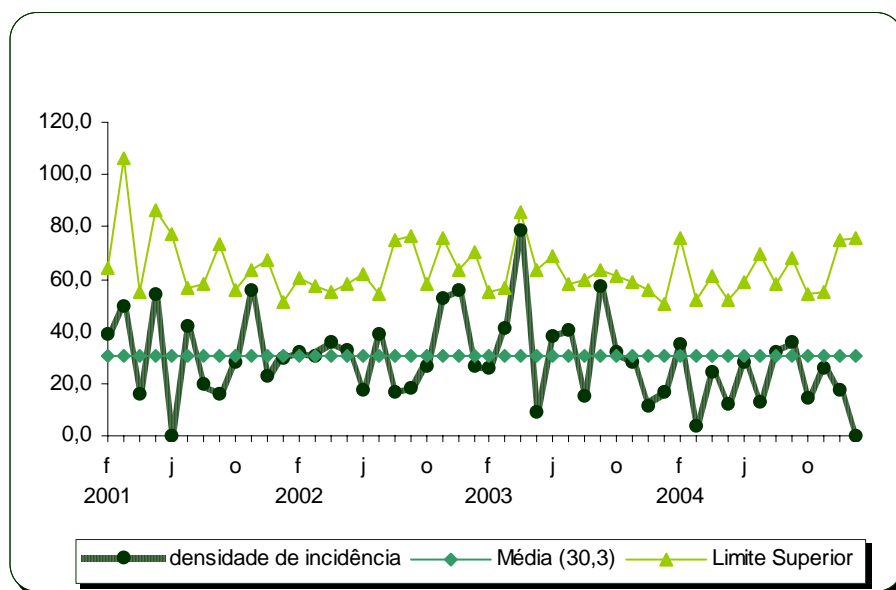
média dos quatro anos de estudo podemos observar que nos três primeiros anos do estudo a densidade de incidência mostrou-se maior que no último período.

Gráfico 3 - Densidade de incidência de infecção relacionada à assistência à saúde por 1000 pacientes-dia nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005



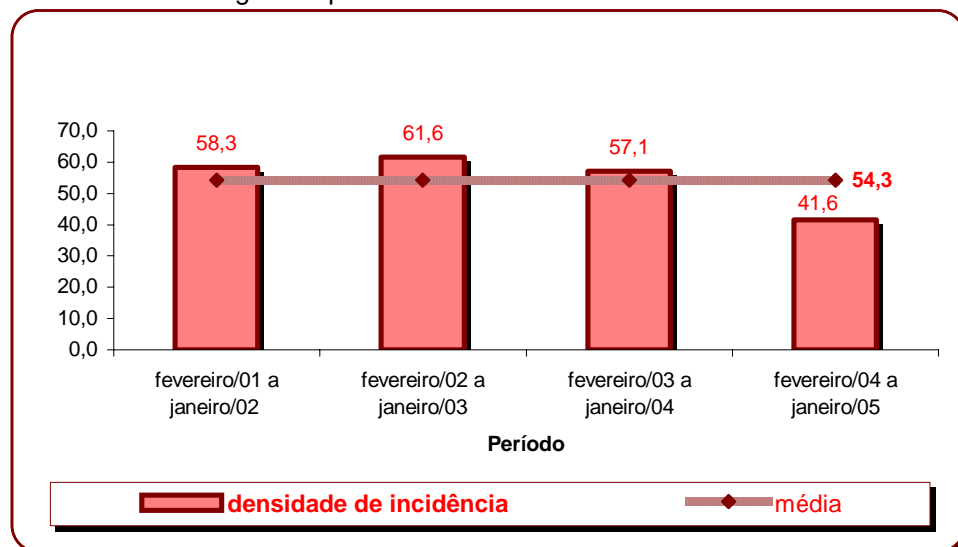
Observamos no gráfico 4 a distribuição mensal da densidade de incidência das infecções relacionadas à assistência à saúde por 1000 pacientes-dia, verificamos que, nos primeiros três anos, tivemos por vários meses a taxa acima da média e próxima ao limite superior, o que não se repetiu no último ano do estudo, onde estas taxas permaneceram próximas ou abaixo da média.

Gráfico 4 - Densidade de incidência (por 1000 pacientes-dia) das infecções relacionadas à assistência à saúde por mês nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005



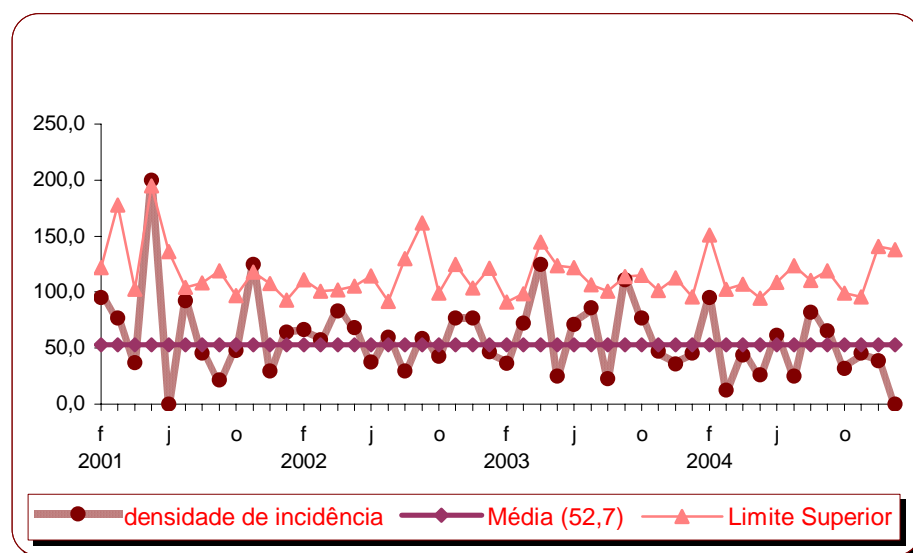
Quando a densidade de incidência de infecção relacionada à assistência à saúde (por 1000 neutropenia-dia) anual é comparada com a média dos quatro anos de estudo, também observamos que nos três primeiros anos do estudo a densidade de incidência mostrou-se maior que no último período do estudo (gráfico 5).

Gráfico 5 - Densidade de incidência de infecção relacionada à assistência à saúde por 1000 neutropenia-dia nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005



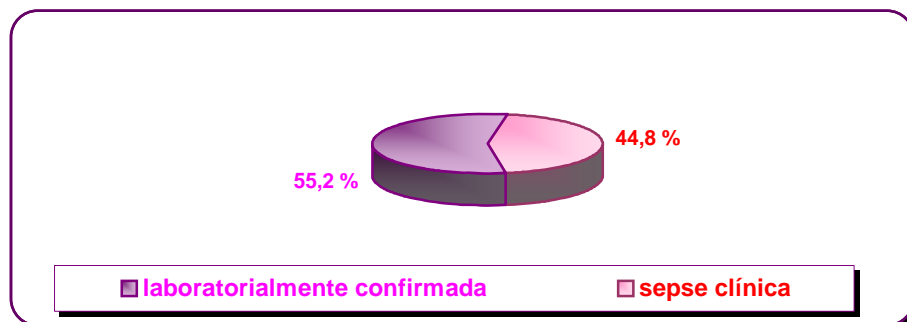
No gráfico 6, a distribuição mensal da densidade de incidência das infecções relacionadas à assistência à saúde por 1000 neutropenia-dia, mostra que, nos três primeiros anos do estudo, na maioria dos meses as taxas mantiveram-se acima da média, sendo que nos meses de maio e novembro do primeiro ano do estudo, as taxas ultrapassaram o limite superior. No último ano do estudo, em oito meses a densidade de incidência manteve-se próxima ou abaixo da média.

Gráfico 6 - Densidade de incidência (por 1000 neutropenia-dia) das infecções relacionadas à assistência à saúde por mês nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005



Das 169 infecções relacionadas à assistência à saúde, 116 (68,6%) foram infecções primárias da corrente sanguínea onde 64 (55,2%) foram laboratorialmente confirmadas e 52 (44,8%) corresponderam a sepses clínicas (Gráfico 7).

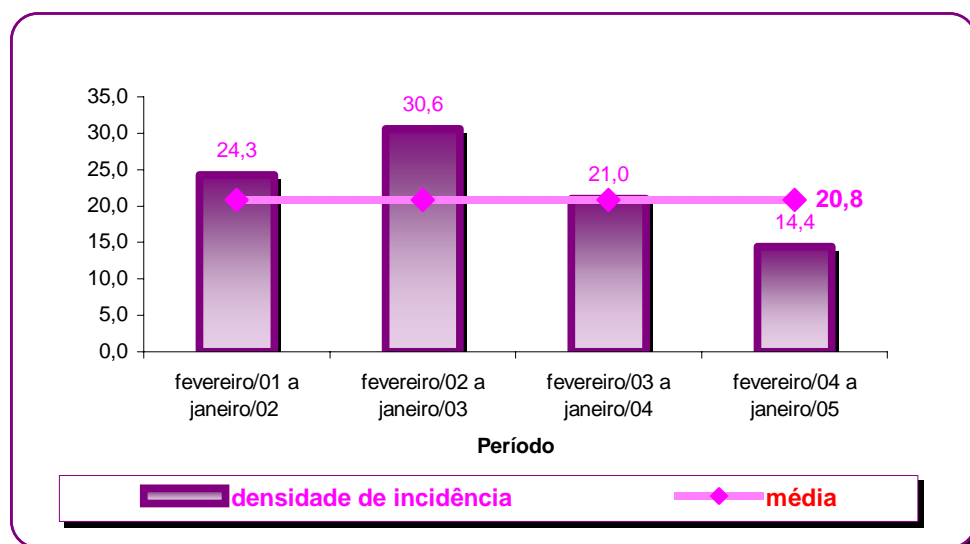
Gráfico 7 - Distribuição das infecções primárias da corrente sangüínea diagnosticadas nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005



Durante o período do estudo o total de dias de permanência dos cateteres centrais foi de 5199 dias, sendo a taxa de densidade de infecção de 20,8 por 1000 cateter venoso central-dia.

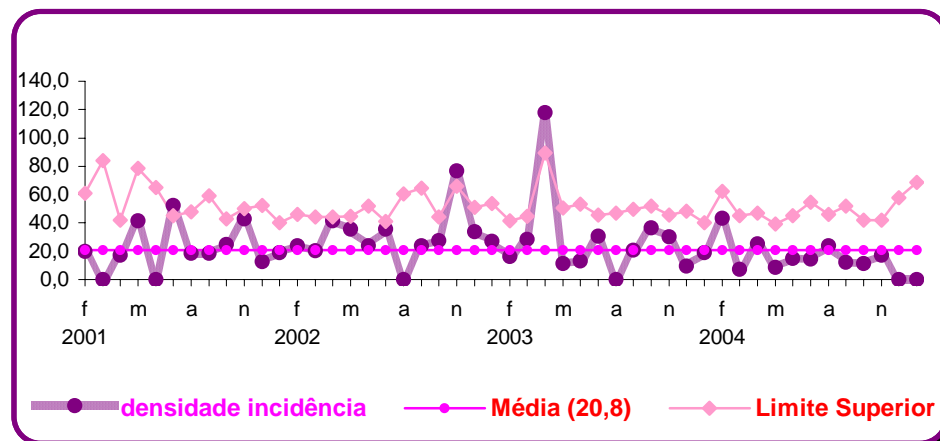
A densidade de incidência (por 1000 cateter venoso central-dia) das infecções da corrente sangüínea associadas a cateter venoso central anual quando comparada com a média dos quatro anos de estudo, observa-se que no período de fevereiro/2001 a janeiro/2002 e fevereiro/2002 a janeiro/2003, a densidade de incidência ultrapassou a média, de fevereiro de 2003 a janeiro 2004 foi igual a média e no último ano do estudo esteve abaixo da média (gráfico 8).

Gráfico 8 - Densidade de incidência das infecções da corrente sangüínea associadas a cateter venoso central por 1000 cateter venoso central-dia nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005



No gráfico 9 podemos observar a distribuição mensal da densidade de incidência das infecções da corrente sangüínea associadas a cateter venoso central. No primeiro ano do estudo, na maioria dos meses, a taxa manteve-se próxima ou abaixo da média, porém em julho/2001 ela ultrapassou o limite superior. No segundo ano, na maioria dos meses, as taxas mantiveram-se acima da média e no mês de novembro/2002 ultrapassou o limite superior. No período de fevereiro/2003 a janeiro/2004 apesar da taxa de densidade de incidência anual ter sido igual a média, no mês de abril/2003 a taxa ultrapassou o limite superior. Já no último ano do estudo, estas taxas mantiveram-se próximas ou abaixo da média.

Gráfico 9 - Densidade de incidência (por 1000 cateter venoso central-dia) das infecções de corrente sanguínea mensal associada a cateter venoso central nos pacientes oncológicos com neutropenia na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005



Houve predomínio de infecções envolvendo os cateteres venosos de longa permanência tanto nas infecções laboratorialmente confirmadas quanto nas sepSES clínicas.

Como podemos observar na tabela 3, das 64 infecções laboratorialmente confirmadas, 61 (95,3%) foram associadas a cateter venoso central, onde 25 (41,0%) delas envolveram cateter venoso de curta permanência e 36 (59,0%) os de longa permanência.

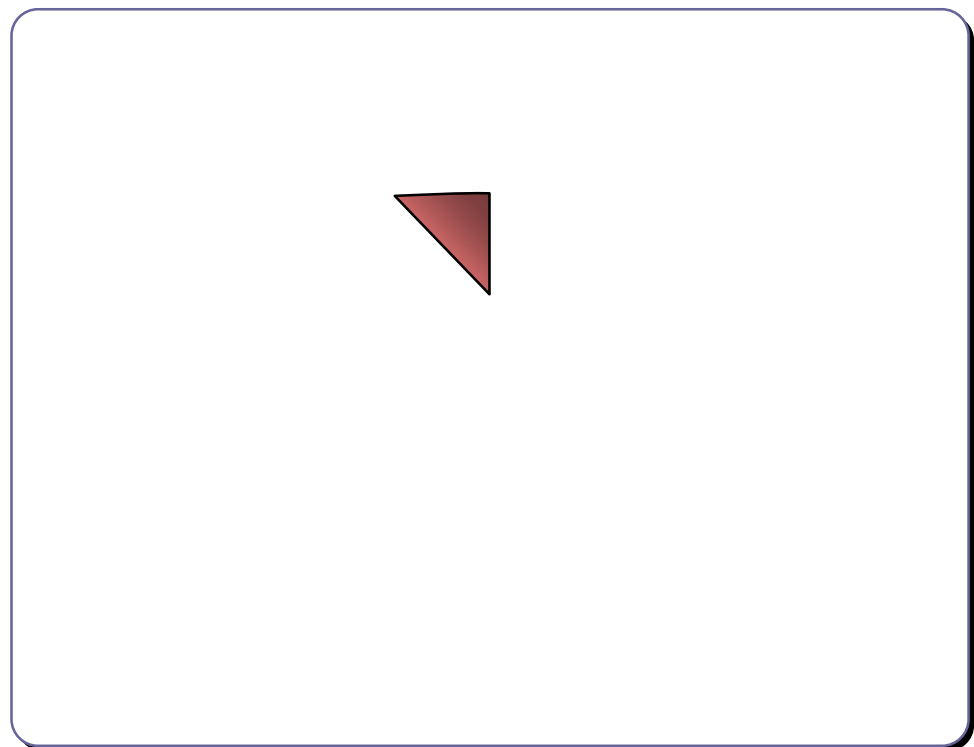
Nas 52 sepSES clínicas, 45 (86,5%) foram associadas a cateter venoso central, destas 14 (31,0%) envolveram cateter venoso de curta permanência e 31 (69,0%) de longa permanência, conforme descrito na tabela 3.

A segunda infecção relacionada à assistência à saúde mais freqüente foi a infecção respiratória, correspondendo a 13,6% das infecções diagnosticadas (gráfico 12), com predomínio neste grupo das pneumonias

(95,6% das infecções respiratórias). Dentre as outras infecções respiratórias, 4,4% corresponderam a sinusite.

As infecções orais, as infecções de pele e tecido celular subcutâneo, as gastroenterites, as infecções de acesso vascular e do trato urinário tiveram uma participação menor, como mostra o gráfico 10.

Gráfico 10 - Distribuição das outras infecções diagnosticadas nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005



Os dados citados acima sobre a distribuição topográfica das infecções relacionadas à assistência à saúde podem ser observados na tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição topográfica das infecções relacionadas à assistência à saúde nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005

Topografia	Nº IH (%)	n	n
		1000 pacientes-dia	1000 neutropenia-dia
Infecção de Corrente Sangüínea	116 (68,6)	18,7	37,3
<i>Laboratorialmente Confirmada</i>	64 (55,2)	—	—
Cateter venoso central de curta permanência	25 (41,0)	—	—
Cateter venoso central semi-implantado	32 (52,5)	—	—
Cateter venoso central totalmente implantado	4 (6,5)	—	—
Sepse Clínica	52 (44,8)	—	—
Cateter venoso central de curta permanência	14 (31,1)	—	—
Cateter venoso central semi-implantado	28 (62,2)	—	—
Cateter venoso central totalmente implantado	3(6,7)	—	—
Infecção Respiratória	23 (13,6)	3,7	7,4
<i>Pneumonia</i>	22 (95,6)	—	—
<i>Outras de pulmão</i>	1 (4,4)	—	—
Oral	11 (6,5)	1,8	3,5
Pele e Tecido Celular Subcutâneo	7 (4,1)	1,1	2,2
Gastrenterite	5 (3,0)	0,8	1,6
Acesso Vascular	5 (3,0)	0,8	1,6
Infecção do Trato Urinário	2 (1,2)	0,3	0,6
<i>Sintomática</i>	1 (50,0)	—	—
<i>Assintomática</i>	1 (50,0)	—	—
Total	169 (100)	27,2	54,3

Entre os pacientes com doença hematológica durante a neutropenia houve um predomínio das infecções da corrente sanguínea, sendo responsáveis por 67,7% das infecções (60,0% laboratorialmente confirmadas e 40,0% sepse clínica), como mostra a tabela 4.

Podemos observar também na tabela 4 que os pacientes com tumores sólidos apresentam a frequência aumentada das infecções da corrente sanguínea (78,6%); sendo que 9,0% destas foram laboratorialmente confirmadas e 91,0% corresponderam a sepses clínicas.

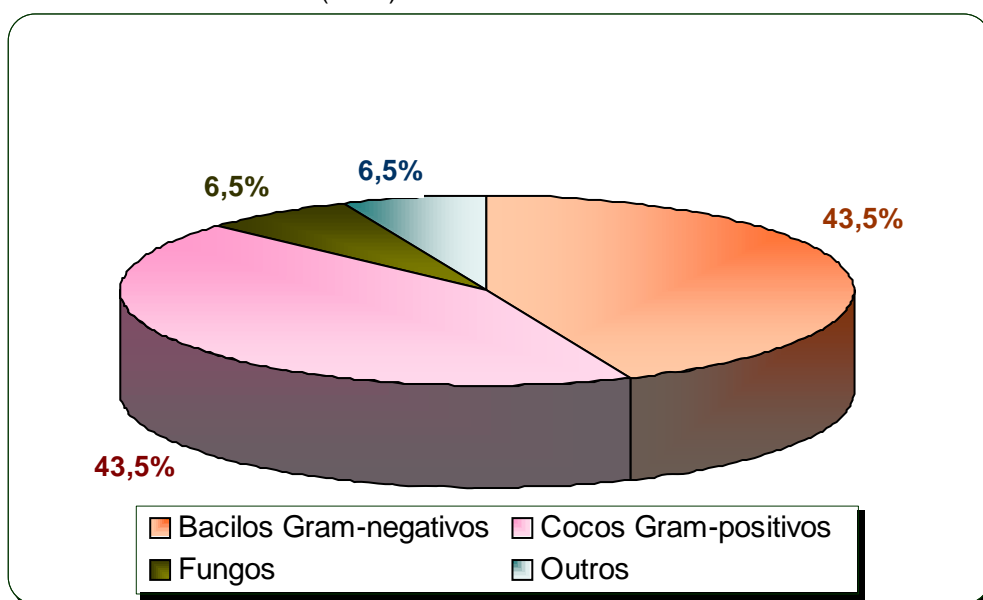
Tabela 4 - Distribuição topográfica das infecções relacionadas à assistência à saúde por doença hematológica e tumores sólidos nos pacientes oncológicos com neutropenia internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005

Topografia	Doença hematológica		Tumores Sólidos		Total	
	N	%	N	%	N	%
Infecção de Corrente Sanguínea	105	67,7	11	78,6	116	68,6
<i>Laboratorialmente Confirmada</i>	63	60,0	1	9,0	64	55,2
<i>Sepse Clínica</i>	42	40,0	10	91,0	52	44,8
Infecção Respiratória	22	14,2	1	7,1	23	13,6
<i>Pneumonia</i>	21	95,5	1	100,0	22	95,6
<i>Outras de pulmão</i>	1	4,5	0	0,0	1	4,3
Oral	11	7,1	0	0,0	11	6,5
Pele e Tecido Celular Subcutâneo	5	3,2	2	14,3	7	4,1
Gastreenterite	5	3,2	0	0,0	5	3,0
Acesso Vascular	5	3,2	0	0,0	5	3,0
Infecção do Trato Urinário	2	1,3	0	0,0	2	1,2
<i>Sintomática</i>	1	50,0	0	0,0	1	50,0
<i>Assintomática</i>	1	50,0	0	0,0	1	50,0
TOTAL	155	100,0	14	100,0	169	100,0

4.3 Agentes etiológicos das infecções relacionadas à assistência à saúde

Das 169 infecções relacionadas à assistência à saúde, 93 foram documentadas microbiologicamente. Destas 40 (43,5%) eram cocos Gram-positivos, 40 (43,5%) bacilos Gram-negativos, 6 (6,5%) fungos e 6 (6,5%) outros agentes (gráfico 11).

Gráfico 11 - Agentes etiológicos das infecções relacionadas à assistência à saúde dos pacientes neutropênicos internados na unidade oncológica no período de 1/2/2001 a 31/1/2005 (n=92)



Como mostra a tabela 5, dos 92 agentes etiológicos identificados, houve entre os cocos Gram-positivos, predomínio dos *Staphylococcus* coagulase negativa (77,5%) sendo que destes 64,5% eram *Staphylococcus epidermidis*. A *Escherichia coli* (40,0%), dentre os bacilos Gram-negativos, foi o agente mais freqüentemente isolado. Entre os fungos tivemos a participação das espécies não albicans de *Candidas* (66,6%); entre as leveduras isoladas e entre os outros agentes, houve predomínio do *Clostridium difficile* (33,3%).

o-561rfri.5

8.60lm)4.5

4.4 Fatores de risco para aquisição das infecções relacionadas à assistência à saúde

Na análise univariada (tabela 6) os fatores de risco para a primeira infecção relacionada à assistência à saúde durante a neutropenia, foram: a doença hematológica (OR 6,81; IC95%= 3,33 -13,95; $p < 0,0001$); ter sido submetido a transplante de medula óssea autólogo (OR 6,88; IC95%= 3,44 - 13,76; $p < 0,0001$) e transplante de medula óssea alogênico (OR 5,04; IC95%= 1,27 - 19,93; $p = 0,02$); ter recebido quimioterapia no período prévio a neutropenia (OR 5,5; IC95%= 2,84 -10,63; $p < 0,0001$); ter recebido antibiótico (OR 2,74 ; IC95%= 1,27 - 5,93 ; $p = 0,01$), antifúngico (OR 3,08; IC95%= 1,61 - 5,87; $p = 0,0006$) e antiviral (OR 4,70; IC95%= 2,61 - 8,47; $p < 0,0001$) previamente à infecção; presença de cateter venoso central (OR 4,54; IC95%= 1,95 - 10,54; $p = 0,0004$); pacientes neutropênicos graves nos quais a contagem de neutrófilos foi ≤ 100 por mm^3 de sangue (OR 12,74; IC95%= 3,73 - 43,49; $p < 0,0001$) e ter apresentado dois ou mais episódios de neutropenia (OR 4,97; IC95%= 2,58 - 9,61; $p < 0,0001$).

As demais variáveis analisadas não apresentaram significância estatística.

Tabela 6 - Análise univariada dos fatores de risco para a primeira infecção relacionada à assistência à saúde nos 206 pacientes neutropênicos internados na unidade oncológica

Fatores de risco	Pacientes com infecção (n=104)	Pacientes sem infecção (n=102)	Odds ratio (IC 95%)	P
Sexo (masculino/feminino)	63/41	58/44	1,16 (0,67 - 2,03)	0,59
Idade				
19 - 65 anos	69	68	0,76 (0,25 - 2,31)	0,62
> 65 anos	27	28	0,72 (0,22 - 2,36)	0,59
Doença de base - hematológica	92	54	6,81 (3,33 -13,95)	< 0,0001
Transplante de medula óssea				
autólogo	51	14	6,88 (3,44 - 13,76)	< 0,0001
alogênico	8	3	5,04 (1,27 - 19,93)	0,02
Quimioterapia pré-neutropenia	88	51	5,5 (2,84 -10,63)	< 0,0001
Uso de corticóide pré-neutropenia	29	19	1,69 (0,87 - 3,25)	0,11
Radioterapia pré-neutropenia	3	2	1,50 (0,24 - 9,07)	0,67
Uso de antibióticos previamente à infecção	93	77	2,74 (1,27 - 5,93)	0,01
Uso de antifúngicos previamente à infecção	86	62	3,08 (1,61 - 5,87)	0,0006
Uso de antivirais previamente à infecção	71	32	4,70 (2,61 - 8,47)	< 0,0001
Uso de fator de crescimento de granulócito previamente à infecção	40	58	0,47 (0,27 - 0,82)	0,0086
Uso de cateter venoso central	96	74	4,54 (1,95 - 10,54)	0,0004
Neutropenia grave (≤ 100 neutrófilos/mm ³ de sangue)	101	74	12,74 (3,73 - 43,49)	< 0,0001
Ocorrência de dois ou mais episódios de neutropenia	50	16	4,97 (2,58 - 9,61)	< 0,0001

Na análise de regressão logística múltipla somente cinco variáveis associaram-se independentemente com o risco de desenvolver infecção relacionada à assistência à saúde, são elas: ocorrência de dois ou mais episódios de neutropenia (OR 4,59; IC95%= 2,12 -9,95; $p= 0,0001$); ter sido submetido a transplante de medula óssea autólogo (OR 3,68; IC95%= 1,69 - 7,99; $p= 0,05$); ser paciente neutropênico grave no qual a contagem de neutrófilos foi ≤ 100 por mm^3 de sangue (OR 5,59; IC95%= 1,28 - 24,28; $p= 0,02$); ter recebido tratamento quimioterápico no período prévio a neutropenia (OR 3,06; IC95%= 1,35 - 6,96; $p= 0,0076$) e ter utilizado antiviral (OR 2,31; IC95%= 2,13 - 4,75; $p= 0,02$) antes da infecção relacionada à assistência à saúde (tabela 7).

Tabela 7 - Análise de regressão logística múltipla dos fatores de risco para a primeira infecção relacionada à assistência à saúde nos 206 pacientes neutropênicos internados na unidade oncológica

Variáveis	Odds ratio	IC 95%	P
Ocorrência de dois ou mais episódios de neutropenia	4,59	2,12 -9,95	0,0001
Transplante de medula óssea			
Autólogo	3,68	1,69 - 7,99	0,05
Neutropenia grave (≤ 100 neutrófilos/ mm^3 de sangue)	5,59	1,28 - 24,28	0,02
Quimioterapia pré-neutropenia	3,06	1,35 - 6,96	0,0076
Uso de antivirais previamente à infecção	2,31	2,13 - 4,75	0,02

Discussão

5. DISCUSSÃO

As infecções relacionadas à assistência à saúde têm sido uma constante na vida dos pacientes com câncer que necessitam de internação hospitalar. Todavia, estes pacientes tornam-se mais susceptíveis a estas infecções durante sua imunossupressão grave e prolongada, por vezes freqüente.

Publicações sobre infecções relacionadas à assistência à saúde neste grupo de pacientes ainda são limitadas.

Consideramos a neutropenia, especialmente, quando a contagem absoluta de neutrófilos é ≤ 500 células/mm³ de sangue, sendo esta induzida pela doença e/ou pelo tratamento, como um fator de risco importante para o desenvolvimento de infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes com câncer.

Não só a presença da neutropenia, mas a gravidade e a duração estão relacionadas à ocorrência de infecções graves.

Em geral, as infecções nesta população são causadas por microrganismos pertencentes a microbiota endógena; sendo que, as topografias mais comumente encontradas são as infecções de corrente sangüínea, trato urinário, pulmão, pele e tecido subcutâneo, orofaringe e região periretal.

Neste estudo foram incluídos apenas os pacientes internados na Unidade Oncológica durante os períodos de neutropenia, buscando identificar nestes pacientes outros fatores de risco para as infecções

relacionadas à assistência à saúde sendo aplicado um modelo que consideramos mais sensível (neutropenia-dia) para estudarmos e vigiarmos estes eventos.

Dos estudos realizados, cada um traz sua individualidade quanto às características dos pacientes envolvidos e cálculo da incidência de infecções relacionadas à assistência à saúde (Awidi, 1991; Carlisle et al, 1993; Rotstein et al, 1995; Velasco et al, 2001; Marena et al, 2001; Araya et al, 2002; Fagnani et al, 2002; Engelhart et al, 2002; Dettenkofer et al, 2003; Velasco et al, 2004; Urrea et al, 2004; Guven et al, 2006; Laws et al, 2006).

Existem publicações que relatam a ocorrência de infecções relacionadas à assistência à saúde em pacientes com câncer e neutropenia. Os estudos realizados por Carlisle et al (1993) e, mais recentemente, por Engelhart et al (2002), os quais utilizam como base a metodologia e definições do NNIS, são os trabalhos que mais se assemelham ao presente estudo.

Nos estudos desenvolvidos por Dettenkofer et al (2003) e Laws et al (2006), a metodologia, as definições das infecções e o cálculo dos indicadores foram semelhantes aos utilizados no presente estudo. A diferença entre os estudos se dá com relação a população. Dettenkofer et al e Laws et al acompanharam apenas os pacientes internados em Unidade de Transplante de Medula Óssea.

No presente estudo houve o predomínio de pacientes adultos e do sexo masculino. Estas características são observadas nos trabalhos

realizados por Rotstein et al (1995), Nucci et al (1997), Marena et al (2001), Araya et al (2002), Dettenkofer et al (2003), Wisplinghoff et al (2003), Urrea et al (2004), Jemal et al (2005) e Guven et al (2006).

No hospital onde foi realizado este estudo existe uma particularidade. Na Unidade Oncológica a internação se destina a pacientes adultos. Os pacientes pediátricos com câncer são internados na Unidade Pediátrica. Caso haja indicação de transplante de medula óssea, a criança é transferida para a Unidade de Transplante de Medula Óssea, que fica dentro da Unidade Oncológica. Esta é a única condição que os faz internar nesta Unidade. Isso explica o pequeno número de crianças que tivemos no presente estudo.

Outra característica importante a ser realçada é a distribuição dos pacientes por doença de base. Encontramos com maior frequência as doenças hematológicas (71,0%), destacando-se entre elas os linfomas e as leucemias. De forma semelhante, nos estudos realizados por Awidi (1991), Carlisle et al (1993), Rotstein et al (1995), Nucci et al (1997), Marena et al (2001), Araya et al (2002), Wisplinghoff et al (2003), Dettenkofer et al (2003) e Guven et al (2006) as doenças hematológicas foram as mais freqüentemente encontradas, merecendo destaque os linfomas e as leucemias.

Em relação aos pacientes submetidos ao transplante de medula óssea observamos na nossa população de estudo uma porcentagem maior do transplante autólogo (86,6%).

Fato semelhante foi observado no estudo realizado por Altuntas, et al (2005), onde verificaram que a maioria dos pacientes (73,7%) foi submetida a transplante de medula óssea autólogo.

Diferentemente do observado nos estudos acima, encontramos nos estudos realizados por Marena et al (2001), Araya et al (2002), Dettenkofer et al (2003) e Laws et al (2006) o transplante de medula óssea alogênico como sendo o mais freqüente.

Em relação ao risco de aquisição de infecções, o transplante autólogo com células progenitoras do sangue periférico tem menor risco que o transplante alogênico com doador não aparentado. No transplante autólogo a pega do enxerto costuma ser mais rápida; conseqüentemente a duração da neutropenia é menor, assim como o risco de infecção, o que traz um benefício para o paciente.

O tratamento quimioterápico é descrito em vários estudos como fator predisponente para infecção. No presente estudo observou-se que a maioria dos pacientes (68,5%) foi submetida a tratamento com quimioterápico previamente a neutropenia.

É importante ressaltar que, os quimioterápicos causam imunossupressão de moderada a severa o que pode induzir a neutropenia, reconhecida como um fator de risco para infecção. Além disso, eles interferem na imunidade celular e humoral, tornando o paciente susceptível a infecções. Entre os demais pacientes que não foram submetidos à quimioterapia, mas desenvolveram neutropenia, as principais causas para a

diminuição do número de neutrófilos foram associadas à própria doença de base e ao uso de antibióticos e antifúngicos.

Outra característica diz respeito aos episódios de neutropenia apresentados pela população estudada. No presente estudo foram observados 345 episódios de neutropenia em 206 pacientes, com uma média de 1,7 episódios, variando de um a nove episódios de neutropenia. Na nossa análise verificou-se também que a maioria dos pacientes (68,0%) apresentou apenas um episódio de neutropenia. Dos estudos que abordam o tema apenas este realizado por Chong et al (1998) fez menção ao número de episódios de neutropenia apresentados pelos pacientes. No estudo foram observados 77 episódios de neutropenia em 32 crianças com uma média de 2,4 episódios, variando de um a seis episódios de neutropenia.

A presença de cateter venoso central em pacientes oncológicos é ampla e está associada ao desenvolvimento de infecções. Em nosso estudo, a maioria dos pacientes (82,5%) utilizava cateter venoso central, sendo eles de curta ou longa permanência.

Assim como no presente estudo, Penzak et al (2000) perceberam no estudo caso-controle realizado em hospital universitário, a presença de cateter venoso central em 91,0% dos casos e 100,0% dos controles.

A utilização de cateter venoso central pela maioria dos pacientes, foi identificada também nos estudos realizados por Marena et al (2001), Araya et al (2002) e Laws et al (2006), onde a participação dos cateteres foi 100,0%, 97,0% e 97,3%, respectivamente.

Especialmente, nos pacientes com câncer e neutropenia, o uso de dispositivos intravasculares tem sido cada vez maior, pois estes pacientes requerem com frequência hemoderivados, quimioterápicos, suporte nutricional e múltiplas drogas. Apesar dos benefícios que essas modalidades terapêuticas proporcionam, existe também um risco potencial de ocorrer doença iatrogênica, de modo especial as infecções de corrente sanguínea relacionadas a estes dispositivos. Por conta disso, alguns cuidados devem ser adotados para prevenir estas infecções. Dentre eles: a escolha do dispositivo intravascular (baseando-se na terapia e sua duração) e local de inserção do cateter, técnica asséptica no momento da inserção do cateter, cuidados na manutenção do cateter (acesso das conexões, curativo, troca do sistema de infusão e conectores valvulados ou não) e educação continuada associada a sensibilização dos profissionais que prestam assistência direta ao paciente.

Neste estudo foram utilizados antibióticos e antifúngicos na maioria dos pacientes previamente à infecção. No hospital onde foi realizado o estudo existe um protocolo institucional específico para ser aplicado nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea; identificado como profilaxia de infecções em transplantados de medula óssea, autólogos ou alogênicos: conduta e tratamento empírico inicial; o qual é seguido pela equipe médica que acompanha os pacientes. Fica também sob a responsabilidade dessa equipe médica a definição da melhor terapêutica antimicrobiana a ser empregada aos pacientes que não se enquadram no protocolo citado anteriormente. Uma das limitações do nosso estudo foi o

fato que não especificamos quais foram os antibióticos, antifúngicos e antivirais utilizados em todos os pacientes do estudo, assim como sua introdução e duração.

Durante o período do estudo, 10 pacientes evoluíram para óbito. A mortalidade associada a doença de base foi 3,8% e 1,2% às infecções relacionadas à assistência à saúde. Os dois pacientes (um adulto e um pediátrico) que evoluíram para óbito tinham doença hematológica, sendo que a criança tinha sido submetida a transplante de medula óssea alogênico. A topografia da infecção relacionada à assistência à saúde que favoreceu a ocorrência do óbito foi a infecção da corrente sanguínea por *Serratia marcescens* e *Sphingomonas paucimobilis*, respectivamente.

Awidi (1991) observou durante o período do estudo que, dos 174 pacientes acompanhados 64 pacientes (36,8%) evoluíram para óbito. Trinta e seis pacientes (56,2%) a causa da morte estava associada diretamente a infecção. Dezesseis pacientes tiveram as infecções confirmadas antes do óbito e destas 68,7% estavam associadas à infecção relacionada à assistência à saúde. Observou-se que a mortalidade foi significativamente maior nos pacientes que estavam neutropênicos e cujo tempo de neutropenia era de seis ou onze dias.

No estudo caso-controle realizado por Krcmery et al (1998) a mortalidade encontrada entre os casos foi maior que entre os controles (35,3% versus 13,7%, $p<0,01$); mostrando-se superiores as encontradas no presente estudo.

Durante o período do estudo realizado por Marena et al (2001) a mortalidade foi de 12,6%, sendo que as causas do óbito foram relacionadas a complicações ou tipo de transplante de medula óssea. A análise univariada realizada nesse estudo mostrou que, o tipo de transplante, ser um paciente jovem, ter doença avançada, ter recebido profilaxia para doença do enxerto verso hospedeiro sem methotrexate, ter sido submetido a regime de condicionamento incluindo irradiação de todo o corpo, ter recebido nutrição parenteral total por longo período de tempo e ter tido infecção respiratória baixa foram variáveis associadas com a ocorrência de óbito durante o período da hospitalização.

Nucci et al (1997), no estudo realizado para determinar os fatores de risco e mortalidade atribuída associados com superinfecções nos pacientes com câncer e neutropenia, obtiveram uma alta taxa de mortalidade atribuída (24,0%).

A taxa de mortalidade global encontrada por Velasco et al (2003) em 82 pacientes foi 24,5%.

Diferentemente do nosso estudo, eles realizaram a análise univariada para os fatores predisponentes para o óbito e verificaram que, os pacientes que têm recidiva da leucemia apresentam risco de morte significativamente maior do que aqueles em outro estágio clínico ou fases de tratamento ($p < 0,01$; OR 1,64).

Wisplinghoff et al (2003) verificaram em seu estudo, que a mortalidade atribuída à infecção de corrente sanguínea nos pacientes

neutropênicos portadores de doença hematológica maligna, obtiveram uma taxa menor (12,0%) do que a encontrada nos estudos anteriores, porém maior do que o presente estudo.

No estudo realizado por Guven et al (2006) a taxa de mortalidade foi maior (44,8%) do que a encontrada nos estudos acima. Na análise da regressão logística, a presença de pneumonia (OR 7,56; IC95%= 4,84 - 12,49), infecção invasiva por fungos (OR 4,12; IC95%= 1,78 – 9,55), recidiva ou diagnóstico recente da doença latente (OR 2,82; IC95%= 1,53 – 5,21) e neutropenia (OR 2,70; IC95%= 1,70 – 4,31) foram identificados como preditores de mortalidade em pacientes com doenças hematológicas e complicações infecciosas.

Chong et al (1998) estudaram as infecções nas leucemias agudas em crianças. No período do estudo 22,0% das crianças evoluíram para óbito. Destes óbitos 9,0% foram associados à infecção da corrente sanguínea e 12,5% à recidiva da leucemia. A mortalidade foi significativamente maior nos pacientes que apresentaram recidiva da doença ($p = 0,047$). O resultado mostrou-se pior quando o paciente permanecia neutropênico por longo tempo.

Law et al (2006) também estudando pacientes neutropênicos encontraram uma taxa de mortalidade geral de 3,9% e a taxa de mortalidade associada à infecção relacionada à assistência à saúde de 2,6%. Um dos pacientes apresentou infecção de corrente sanguínea por bacilo Gram-negativo. Observamos que estes dados foram os que mais se aproximaram do presente estudo.

No presente estudo a mortalidade dos pacientes acompanhados foi baixa.

Segundo Guven (2006) as complicações infecciosas representam a maior causa de morbidade e mortalidade, além disso, têm um impacto grande no tratamento dos pacientes com doenças hematológicas.

Dentre os indicadores de infecção relacionada à assistência à saúde é freqüente a utilização do denominador paciente-dia. No presente estudo dos 206 pacientes acompanhados, num total de 6212 pacientes-dia, obtivemos uma média de 27,2 infecções por 1000 pacientes-dia.

Marena et al (2001), realizaram um estudo observacional durante dois anos onde acompanharam 143 pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Foram identificadas 49 infecções relacionadas à assistência à saúde em 34 pacientes. Obtiveram uma densidade de infecção de 8,96 por 1000 pacientes-dia.

Em estudo realizado em uma Unidade Onco-Hematológica, Engelhart et al (2002) utilizando um sistema de vigilância baseado na metodologia NNIS, acompanharam 116 pacientes adultos, durante três períodos (janeiro a março 1998, janeiro a março 1999 e outubro a novembro 1999), correspondendo a 4.002 pacientes-dia. Foram estudadas as infecções relacionadas à assistência à saúde e febre de origem indeterminada. Obtiveram as seguintes taxas de densidade de incidência 11,0 e 8,2 por 1000 pacientes-dia, respectivamente.

Urrea et al (2004) observaram 51 pacientes na unidade onco-hematológica pediátrica, no período de março a maio de 2001. Em 12 pacientes foram documentadas 18 infecções relacionadas à assistência à saúde. A densidade de incidência neste grupo de pacientes foi 1,77 por 100 pacientes-dia.

Estas publicações sobre infecção relacionada à assistência à saúde envolvendo pacientes submetidos a transplante de medula óssea e pacientes adultos e pediátricos com doenças onco-hematológicas encontraram densidade de incidência das infecções por pacientes-dia menores que a apresentada neste estudo. Um ponto que merece destaque é que tanto o período do estudo quanto o número de observações foram pequenos, o que invalida possível comparação entre as taxas.

Como referido anteriormente, na elaboração dos indicadores de infecção, ainda é comum a utilização do denominador pacientes-dia. O paciente neutropênico passa a fazer parte do componente global de vigilância, não se levando em conta suas particularidades.

Tem sido evidenciado na literatura que, a neutropenia assim como a sua intensidade e duração em pacientes com câncer, sendo esta induzida pela doença de base e/ou pelo tratamento, mantém uma relação direta com o risco de infecção. Outro ponto a ser considerado é que as taxas de infecção relacionadas à assistência à saúde são fortemente influenciadas pelo tempo de permanência no hospital e pelo tempo de utilização de dispositivos invasivos.

Tomando como base estas informações considero que é de fundamental importância utilizarmos taxas de densidade que possam expressar melhor essa realidade. Definir o cálculo da densidade de incidência das infecções utilizando-se o número de pacientes que estão sob este risco (neutropenia-dia), parece ser mais sensível, pois reflete a duração do risco e o número de pacientes sob este risco.

São poucos os estudos que utilizam a neutropenia-dia como indicador.

No presente estudo analisamos 206 pacientes neutropênicos com doenças hematológicas (submetidos ou não ao transplante de medula óssea) e tumores sólidos, correspondendo a 3113 neutropenia-dia. Durante o período do estudo obtivemos uma média de 54,3 infecções por 1000 neutropenia-dia.

Carlisle et al (1993) realizaram um trabalho adaptando a metodologia e as definições do NNIS para pacientes neutropênicos. Estudaram 920 pacientes, num período de 42 meses, correspondendo a 9582 neutropenia-dia. Seus resultados demonstraram uma taxa de infecção relacionada à assistência à saúde de 48,3 infecções por 100 pacientes neutropênicos ou 46,3 infecções por 1000 neutropenia-dia, cerca de 3,25 a 5,25 vezes maior do que os pacientes considerados de alto risco para infecção relacionada à assistência à saúde, como queimados e pacientes de terapia intensiva.

Utilizando um sistema de vigilância baseado na metodologia NNIS, Engelhart et al (2002) estudaram as infecções relacionadas à assistência à saúde e febre de origem indeterminada. Foram acompanhados 116 pacientes adultos com doenças onco-hematológicas durante três períodos, correspondendo a 1345 neutropenia-dia. As taxas de densidade de incidência de infecção relacionada à assistência à saúde e febre de origem indeterminada por dias de neutropenia foram 25,3 e 15,4 por 1000 neutropenia-dia, respectivamente. Neste estudo há separação entre infecção relacionada à assistência à saúde e febre de origem indeterminada diferentemente do presente estudo e do estudo realizado por Carlisle et al (1993).

Estes dois estudos foram os que mais se assemelharam ao presente estudo. Comparando a densidade de infecção por neutropenia-dia encontrada por Carlisle et al com o atual estudo, verificamos que tivemos uma taxa mais elevada que encontrada por eles e duas vezes maior que a encontrada por Engelhart et al. . Mesmo o estudo realizado por Engelhart et al tenha uma metodologia semelhante a utilizada no estudo atual um fato já citado anteriormente merece destaque. No estudo em questão, o tempo e o número de observações foram pequenos, o que invalida possível comparação entre as taxas.

Em outras três publicações, envolvendo apenas pacientes submetidos a transplante de medula óssea, verificamos a aplicação do número de pacientes que estão sob este risco (neutropenia-dia) para o cálculo da densidade de incidência das infecções.

Araya et al (2002) acompanharam durante 15 meses, 88 pacientes neutropênicos internados na unidade de transplante de medula óssea. Foram estudadas as infecções relacionadas à assistência à saúde e a febre de origem indeterminada e obtiveram as seguintes taxas de densidade de incidência por neutropenia dia 54,8 e 47,5 por 1000 neutropenia-dia, respectivamente.

No estudo realizado por Dettenkofer et al (2003), acompanharam 531 pacientes, correspondendo a 5026 neutropenia-dia, durante 54 meses. Durante o período de neutropenia encontraram uma densidade de incidência das infecções relacionadas à assistência à saúde de 35,5 por 1000 neutropenia-dia.

No estudo realizado por Laws et al (2006), foram acompanhados durante dois anos, 38 crianças e 39 adultos, correspondendo a 635 e 526 neutropenia-dia, respectivamente. A vigilância epidemiológica das infecções relacionadas à assistência à saúde utilizada foi baseada na metodologia KISS (German Hospital Infection Surveillance System). A densidade de incidência das infecções relacionadas à assistência à saúde encontrada foi de 38,9 por 1000 neutropenia-dia e não houve diferença entre crianças (39,4 por 1000 neutropenia-dia) e adultos (38,4 por 1000 neutropenia-dia).

No presente estudo, consideramos o transplante de medula óssea como sendo um dos tratamentos indicados contra o câncer. Na população estudada apenas 36,4% foi submetida ao transplante de medula óssea. Diante disso, não avaliamos a densidade de infecção específica para estes

pacientes o que inviabiliza a comparação entre esses indicadores com os estudos apresentados.

Todas estas análises nos dão uma idéia do comportamento das infecções relacionadas à assistência à saúde em diversos Centros, levando-se em conta suas particularidades, alguns utilizando o número de pacientes-dia e outros neutropenia-dia.

No presente estudo, um dado interessante foi observado quando calculamos a densidade de incidência das infecções relacionadas à saúde utilizando como denominador ora o número de pacientes-dia ora neutropenia-dia.

Quando observamos a apresentação gráfica da densidade de incidência anual utilizando como denominador o número de pacientes-dia e comparamos com aquela em que foi utilizado como denominador o número de neutropenia-dia verificamos semelhança entre elas.

Porém, na apresentação gráfica mensal utilizando-se como denominador neutropenia-dia, ficou evidente a associação entre a neutropenia e a ocorrência das infecções. Ficou claro que em três meses do estudo, as infecções relacionadas à assistência à saúde ultrapassaram o limite superior. Em contrapartida, não evidenciamos esta ocorrência quando utilizamos o número de pacientes-dia como denominador.

Esta análise reforça o quão é sensível o denominador neutropenia-dia para o cálculo deste indicador de infecção relacionada à assistência à saúde.

Um ponto merece destaque no que tange a coleta do número de granulócitos por paciente. No hospital onde foi realizado este estudo, este o cálculo é obtido eletronicamente através de um sistema desenvolvido e disponibilizado pelo laboratório clínico e de informática. Estimamos que se otimiza em até cinco vezes o tempo dispensado para a coleta deste denominador utilizando a consulta eletrônica comparando com aquela em que o cálculo se dá manualmente.

Das infecções relacionadas à assistência à saúde, as infecções de corrente sangüínea têm sido as mais freqüentes.

Carlisle et al (1993) estudando as infecções diagnosticadas nos pacientes neutropênicos com doenças hematológicas e tumores sólidos, observaram a participação das infecções de corrente sangüínea em 27,9% das infecções diagnosticadas.

Tanto Engelhart et al (2002) estudando pacientes adultos com doenças hematológicas assim como Chong et al (1998) e Urrea et al (2004) no estudo realizado onde acompanharam crianças com doenças hematológicas, observaram que, as infecções de corrente sangüínea tiveram uma participação em 43,0%, 37,1% e 55,5% das infecções, respectivamente.

Estudando as superinfecções que acometem os pacientes neutropênicos com câncer, Nucci et al (1997), também observaram um predomínio das infecções de corrente sangüínea.

Entre os pacientes submetidos a transplante de medula óssea, no estudo realizado por Marena et al (2001), Dettenkofer et al (2003) e Altuntas et al (2005), foi encontrado também predomínio das infecções de corrente sangüínea em 43,0%, 35,6% e 31,6% das infecções diagnosticadas.

Wisplinghoff et al (2003) estudando as conseqüências das infecções de corrente sangüínea em pacientes adultos com doença hematológica e neutropenia, diferentemente da maioria dos estudos utilizaram como denominador para as infecções de corrente sangüínea o número de neutropenia-dia. Eles encontraram uma densidade de infecção de corrente sangüínea de 143 por 1000 neutropenia-dia. No presente estudo utilizando a neutropenia-dia como denominador para o cálculo da densidade de infecção de corrente sangüínea obtivemos uma taxa bem menor do que a encontrada no estudo acima (37,3 por 1000 neutropenia-dia).

O presente estudo não difere da literatura no que se refere à participação das infecções de corrente sangüínea durante o período neutropênico, assim como a participação dos cateteres venosos centrais nestas infecções.

Os cateteres venosos são reconhecidos como uma medida de suporte importante, mas eles representam um risco significativo para infecção da corrente sangüínea nos pacientes em geral, mas particularmente nos pacientes oncológicos durante os períodos de imunossupressão. A quebra da integridade cutânea no momento da inserção do cateter venoso pode favorecer o acesso direto à corrente sangüínea dos microrganismos que colonizam a pele. Associado a isso falha na anti-sepsia da pele no

momento da inserção do cateter, não utilização de técnica asséptica no momento da punção e manutenção do cateter e sistema de infusão contribuem fortemente para a ocorrência destas infecções.

Velasco et al (1998) mostraram em seu estudo, que a presença de cateter venoso central estava fortemente associado com a infecção de corrente sanguínea.

A maioria das infecções diagnosticadas no presente estudo foi da corrente sanguínea (68,6%), sendo 55,2% laboratorialmente confirmadas e 44,8% sepses clínica. Quanto a utilização de cateter venoso central verificamos que estes foram utilizados pela maioria dos pacientes (82,5%) estudados, correspondendo a 5199 cateter venoso central-dia . Obtivemos uma taxa de densidade de incidência de infecção de corrente sanguínea associada a cateter venoso central de 20,8 por 1000 cateter venoso central-dia.

A partir do mês de abril de 2002 observamos oscilações na incidência das infecções da corrente sanguínea associada a cateter venoso central acima do limite endêmico, demandando numa investigação e ações corretivas. Para isso utilizamos uma das ferramentas de qualidade conhecida como ciclo PDCA. As iniciais do ciclo PDCA: Plan (P), Do (D), Check (C) e Act (A), significam: P – planejar uma mudança ou intervenção, D – fazer a mudança ou intervenção, C – verificar os efeitos da mudança ou intervenção e A – analisar os resultados e agir para adotar ou alterar a mudança ou intervenção. O ciclo PDCA consiste em aplicar métodos de processos ou investigação de causas específicas de processos fora do

controle visando à melhoria contínua da qualidade (Decker et al, 1992; Scheckler et al, 1992). Foi criado um grupo para identificar, analisar as causas e implementar o programa de intervenção. Dentre as ações propostas tivemos a revisão de políticas e procedimentos relacionados aos cuidados com cateter venoso central, elaboração de um guia de cuidados com acessos vasculares, seleção de um enfermeiro para supervisionar os procedimentos com acesso vascular e atuação na educação continuada dos profissionais desta unidade, adequação do número de profissionais de enfermagem por paciente, elaboração e execução de um programa educacional para os profissionais de enfermagem. O conjunto das ações associado ao envolvimento da equipe além de ter sido importante, pois proporcionou uma assistência com qualidade aos pacientes, foi fundamental para manter a densidade de incidência da infecção de corrente sanguínea dentro dos níveis endêmicos (Kawagoe et al, 2004).

Marena et al (2001) utilizaram em seu estudo, taxa de densidade de incidência de infecção de corrente sanguínea associada a cateter venoso central e esta foi inferior (16 infecções por 1000 cateter venoso central-dia) a obtida neste estudo. Um dado interessante encontrado por Marena et al no seu estudo foi à associação estatisticamente significativa entre as infecções de corrente sanguínea e o uso de cateteres de longa permanência e tempo de permanência destes cateteres.

No presente estudo 95,3% das infecções de corrente sanguínea foram associadas a cateter venoso central, das quais 59,0% envolveram os cateteres de longa permanência. Isso mostra o quanto este dispositivo

invasivo é utilizado e quão grande deve ser a nossa preocupação na manutenção dos cuidados com o mesmo.

Em geral a incidência de infecção de corrente sangüínea é particularmente mais alta nos pacientes neutropênicos do que em outros pacientes.

Esta diferença pode estar relacionada ao freqüente comprometimento da integridade cutânea e mucosa, decorrente da própria doença ou da terapia muitas vezes imunossupressora, presente nos pacientes com cancer e neutropenia.

Em relação às outras infecções relacionadas à assistência à saúde, no presente estudo, houve predomínio das pneumonias (95% das infecções respiratórias). Dados semelhantes foram encontrados em três estudos realizados por Marena (2001), Engelhart (2002) e Dettenkofer et al (2003) onde observaram a participação das pneumonias em 28,6%, 34,0% e 32,2% das infecções, respectivamente.

Diferentemente dos dados apresentados acima, foi observado dentre as infecções relacionadas à assistência à saúde, o predomínio das pneumonias seguido das infecções de corrente sangüínea nos estudos realizados por Awidi (1991) onde acompanhou os pacientes adultos com doença hematológica e tumores sólidos internados em Unidade Oncológica; Guven et al (2006) em pacientes internados numa Unidade Onco-hematológica, assim como Araya et al (2002) e Laws et al (2006) em pacientes internados numa Unidade de Transplante de Medula Óssea.

Um dado interessante foi encontrado no presente estudo no que tange aos agentes etiológicos das infecções relacionadas à assistência à saúde, onde tivemos na mesma proporção cocos Gram-positivos e bacilos Gram-negativos. Nas publicações, ora há o predomínio dos cocos Gram-positivos, ora dos bacilos Gram-negativos, mas não semelhança entre eles. Outro fato curioso refere-se a pequena participação dos fungos.

Nos estudos realizados por Awidi (1991), Elting et al (1997), Marena et al (2001), Arraya et al (2002), Wisphlinghff et al (2003), Dettenkofer et al (2003), Urrea et al (2004) e Laws et al (2006) houve predomínio de cocos Gram-positivos, seguidos dos bacilos Gram-negativos e fungos.

Por outro lado, nos estudos realizados por Nucci et al (1997), Chong et al (1998), Engelhart et al (2002), Velasco et al (2004), Anatoliotaki et al (2004), Altuntas et al (2005) e Guven et al (2006), houve predomínio de bacilos Gram-negativos, seguidos dos cocos Gram-positivos e fungos.

Diferentemente, no estudo realizado por Carlisle et al (1993), os Fungos foram os microrganismos predominantes nas infecções relacionadas à assistência à saúde, seguido pelos cocos Gram-positivos e bacilos Gram-negativos, respectivamente.

Dentre os cocos Gram-positivos, neste estudo houve predomínio dos *Staphylococcus* coagulase negativa. Este dado coincide com os estudos realizados por Elting et al (1997), Marena et al (2001), Arraya et al (2002), Engelhart et al (2002), Carlisle et al (1993), Wisphlinghff et al (2003),

Dettenkofer et al (2003), Anatoliotaki et al (2004), Urrea et al (2004), Velasco et al (2004), Altuntas et al (2005) e Laws et al (2006).

Igualmente, nos estudos realizados por Awidi (1991), Elting et al (1997), Chong et al (1998), Carlisle et al (1993), Engelhart et al (2002), Wisphlinghff et al (2003), Dettenkofer et al (2003), Anatoliotaki et al (2004), Urrea et al (2004), Velasco et al (2004), Guven et al (2006), Altuntas et al (2005) e Laws et al (2006), assim como no presente estudo houve o predomínio da *Escherichia coli*, entre os bacilos Gram-negativos.

Entre os fungos, está bem estabelecido que a *Candida* spp é um dos agentes etiológicos causadores de infecções relacionadas à assistência à saúde nos pacientes com câncer. No presente estudo, das espécies de *Candidas* identificadas houve o predomínio das espécies não albicans.

Fato semelhante foi observado por Velasco et al (2004) e Guven et al (2006). No primeiro estudo a *Candida* spp foi o oitavo agente mais comum identificado nas hemoculturas, responsável por 8,0% das infecções da corrente sanguínea. A maioria destas infecções fúngicas (79,0%) foi causada pela espécie não albicans. No segundo estudo, das *Candida* spp identificadas como agente etiológico, a espécie não albicans de *Candida* foi a mais freqüente (58,3%).

No presente estudo, a participação dos fungos foi pequena, mas entre as *Candidas* spp houve predomínio também da espécie não albicans. Estes pacientes apresentavam alguns fatores de risco predisponentes para o desenvolvimento de infecção por este agente. Todos eles apresentavam

doença hematológica; utilizavam antibiótico, antifúngico e antiviral; possuíam cateter venoso central e a maioria estava em tratamento com corticóide e quimioterápicos. Estes dados coincidem com a literatura.

Na tentativa de encontrar fatores que permitam antecipar quais são os pacientes de maior risco para infecção, utilizamos a análise univariada e a regressão logística múltipla, para identificar os fatores de risco para a infecção relacionada à assistência à saúde durante a neutropenia. Conhecendo-os poderemos futuramente intervir sobre eles.

Observamos na análise univariada que os pacientes com doença hematológica apresentaram maior risco para infecção.

Fato semelhante ao do presente estudo foi observado em dois estudos.

Awidi (1991) verificou que a maioria das infecções relacionadas à assistência à saúde ocorriam nos pacientes com doença hematológica e no estudo realizado por Velasco et al (1998), na análise univariada do fator predisponente para infecção da corrente sanguínea, houve significância estatística maior entre os pacientes com doenças hematológicas do que entre aqueles com tumores sólidos.

Pressupõe-se que o fato dos pacientes com doença hematológica apresentarem maior risco para infecção, possa estar associado a defeitos nos mecanismos de defesa celular ou humoral que estão presentes em pacientes com essa doença de base.

Outras duas variáveis apresentaram significância estatística na análise univariada, são elas: o paciente ter sido submetido a transplante de medula óssea autólogo e transplante de medula óssea alogênico. Pressupõe-se que o fato desses pacientes terem sido submetidos imunodepressão induzida pelo transplante, têm predisposição a complicações infecciosas adquiridas no ambiente hospitalar.

O risco de desenvolver infecção pelo paciente submetido a transplante de medula óssea autólogo se deve ao fato de que, as células infundidas no transplante autólogo carregaram a imunodepressão da doença de base; no entanto em pacientes submetidos a transplante alogênico, o uso de drogas imunossupressoras para prevenção e tratamento da doença do enxerto contra o hospedeiro administradas precocemente, pode aumentar sobremaneira o risco de infecções.

Diferentemente do observado no presente estudo, apenas o transplante alogênico não aparentado foi considerado fator de risco para infecção da corrente sanguínea no estudo realizado por Marena et al (2001) e não foi encontrada diferença na ocorrência de infecções relacionadas à assistência à saúde entre os pacientes submetidos a transplante de medula óssea autólogo, alogênico aparentado e não aparentado no estudo de Laws et al (2006).

Ainda na análise univariada, outro fator de risco encontrado para a infecção relacionada à assistência à saúde foi fato de o paciente ter recebido quimioterapia no período prévio a neutropenia. Isto provavelmente se deve ao efeito mielossupressor causado pelas drogas quimioterápicas, levando a

neutropenia, reconhecida como um fator de risco para infecção. Um outro fato merece ser levado em consideração, no presente estudo houve predomínio de doenças hematológicas, destacando-se entre elas os linfomas que interferem diretamente na imunidade celular e as leucemias por sua vez na imunidade humoral. A maioria destes pacientes (83,4%) foram submetidos a tratamento com drogas quimioterápicas.

Na análise univariada obtida no estudo realizado por Marena et al (2001) a utilização de quimioterapia foi uma variável estatisticamente significativa ($p = 0,015$) na associação com a infecção da corrente sangüínea.

Autores como Carlisle et al (1993), fazem menção em seu estudo com pacientes adultos sobre a utilização de drogas quimioterápicas para o tratamento do câncer e consideram-na um fator de risco para infecção. Não só nos pacientes adultos, mas também em crianças, como relatado no estudo realizado por Chong et al (1998), foram observados que 67,5% dos episódios infecciosos ocorreram durante a administração de drogas quimioterápicas.

A utilização prévia de quimioterápico foi um dos fatores de risco para aquisição de infecção da corrente sangüínea no estudo caso-controle realizado por Velasco et al (1998) envolvendo pacientes adultos com doenças hematológicas. Em pacientes com tumores sólidos, o uso recente de quimioterápico também foi considerado, no estudo de Anatoliotaki et al (2004), como um fator de risco para infecção da corrente sangüínea.

A administração de antimicrobianos previamente à infecção (antibiótico, antifúngico e antivirais) também se constituiu em fator de risco para as infecções relacionadas à assistência à saúde.

Fato semelhante foi observado por Velasco et al (1998) em estudo realizado Instituto Nacional do Câncer, onde verificaram que a utilização prévia de terapia antimicrobiana mostrou uma forte associação positiva ($p = 0,0001$) com a ocorrência de infecção de corrente sangüínea. Dos fatores de risco independentemente associados com o desenvolvimento da infecção de corrente sangüínea a exposição prévia a drogas antimicrobianas foi estatisticamente significativa (OR 2,12).

Diferentemente, Penzak et al (2000) no estudo caso-controle realizado para identificar os fatores de risco associados com um surto de bacteremia por gram-negativo, não encontraram diferença estatisticamente significativa na utilização de antibióticos profiláticos entre os pacientes casos e os controles.

Considera-se o uso precoce de drogas antimicrobianas (antibiótico, antifúngico e antivirais) como sendo a maneira mais objetiva de melhorar a expectativa de sobrevida dos pacientes neutropênicos. Em nossa análise, a administração drogas antimicrobianas reflete essa preocupação, por parte das equipes médicas, com a ocorrência de infecções, que em pacientes neutropênicos progridem rapidamente, considerando-se essencial à administração imediata de terapia empírica. Um outro fato que pode explicar a utilização de antibiótico, antifúngico e antiviral previamente à infecção nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea é o seguimento do

protocolo de conduta institucional, no qual se recomenda, a partir da instalação da neutropenia após condicionamento, uma profilaxia de rotina composta de antibióticos, antifúngicos e antivirais.

A utilização de antimicrobianos é um fator predisponente para o desenvolvimento de infecção. Eles comprometem um dos principais mecanismos de defesa do indivíduo que é a microbiota endógena normal. Além disso, o uso indiscriminado pode acelerar o desenvolvimento de microrganismos multirresistentes. Uma preocupação que está sempre presente no dia-a-dia dos profissionais que trabalham em controle de infecção.

Outro fator de risco encontrado foi a presença de cateter venoso central.

De forma semelhante ao encontrado no presente estudo, Nucci et al (1997), Velasco et al (1998) e Marena et al (2001) observaram como fator de risco para infecção a presença de cateter venoso central, sendo que os dois últimos autores encontraram esta variável dentre os fatores independentemente associados com o desenvolvimento da infecção de corrente sanguínea (OR 6,71 e OR 6,14, respectivamente).

No presente estudo onde a maioria dos pacientes utilizou cateter venoso central e houve predomínio das infecções de corrente sanguínea associadas à estes cateteres, o resultado desta análise, mencionando a presença de cateter venoso central como fator de risco para infecção, era esperado. Esse dado vem reforçar a importância de se adotar

constantemente medidas preventivas contemplando cuidados durante a inserção, manutenção e manuseio de todo o sistema de infusão.

Ainda na análise univariada, outras duas variáveis apresentaram significância estatística. Os pacientes neutropênicos graves nos quais a contagem de neutrófilos foi ≤ 100 por mm^3 de sangue e os que apresentaram dois ou mais episódios de neutropenia.

O estudo clássico realizado por Bodey et al (1966) elucida muito bem este fato. Eles demonstraram que se a neutropenia persistir por três semanas, o risco para infecção era de 60%. Se durante este período, o número absoluto de neutrófilos fosse menor do que $100/\text{mm}^3$ o risco para infecção subiria para 100%; indicando uma relação direta entre o risco de infecção e a duração da neutropenia. Um outro fator que determina maior ou menor risco de infecção em pacientes neutropênicos é a velocidade com que o número de neutrófilos diminui. Quanto mais rápido a neutropenia se desenvolve, maior é o risco de infecção.

No presente estudo tanto a neutropenia grave quanto a ocorrência de dois ou mais episódios de neutropenia, podem estar relacionadas à administração de quimioterapia indicada para a maioria dos pacientes (67,5%); estão incluídos o tratamento com quimioterapia em altas doses com resgate de células tronco de sangue periférico nos casos de Linfomas de Hodgkin, Linfomas não Hodgkin e em Mieloma Múltiplo.

Para o período do estudo, aplicando-se o modelo de regressão logística múltipla, incluindo as variáveis estatisticamente significantes

encontradas na análise univariada, apresentaram associação independente com o risco de desenvolver infecção relacionada à assistência à saúde as seguintes variáveis: a ocorrência de dois ou mais episódios de neutropenia; ser paciente neutropênico grave no qual a contagem de neutrófilos foi ≤ 100 por mm^3 de sangue; ter sido submetido a transplante de medula óssea autólogo; ter recebido tratamento quimioterápico no período prévio a neutropenia e ter utilizado antiviral antes da infecção relacionada à assistência à saúde.

Dentre as variáveis com significância estatística, encontradas na análise univariada e incluídas no modelo de regressão logística; o paciente neutropênico grave, a ocorrência de mais de dois episódios de neutropenia e ser submetido à quimioterapia, as quais permaneceram nos dois modelos; considero marcadores importantes a serem considerados, pois estão fortemente associadas ao risco de desenvolver infecção relacionada à assistência à saúde. Quanto a utilização de antiviral previamente à infecção relacionada à assistência à saúde, também identificado como sendo um fator de risco para ocorrência de infecção, interpretamos que este pode ter sido um fator confundidor, uma vez que esta droga é utilizada frequentemente em pacientes neutropênicos.

A vigilância ativa destes pacientes, que têm maior risco de desenvolver infecção relacionada à assistência à saúde, é primordial.

Até o momento, não há uma padronização dos critérios diagnósticos de infecção para pacientes neutropênicos e são escassos os trabalhos que

utilizam o denominador neutropenia-dia no cálculo da densidade de incidência de infecção nos pacientes com câncer e neutropenia.

A elaboração de uma metodologia de vigilância epidemiológica específica para estes pacientes é algo que precisa ser estruturado num curto espaço de tempo. Conhecendo as características dos pacientes e como as infecções se comportam ao longo do tempo teremos condições de elaborar estratégias para reduzir a morbidade e mortalidade, melhorando a qualidade de vida e sobrevida destes pacientes.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

1. A densidade de incidência de infecção relacionada à assistência à saúde nesta população foi de 27,2 por 1000 neutropenia-dia.
2. O componente neutropenia-dia permitiu o diagnóstico mais preciso das infecções relacionadas à assistência à saúde durante o período de neutropenia, mas a coleta do número de neutrófilos demanda tempo.
3. As variáveis associadas à aquisição de infecções relacionadas à assistência à saúde foram a presença de neutropenia grave (OR 5,59; IC95%= 1,28 - 24,28; $p= 0,02$); ter mais de dois episódios de neutropenia (OR 4,59; IC95%= 2,12 - 9,95; $p= 0,0001$); ter sido submetido a transplante de medula óssea autólogo (OR 3,68; IC95%= 1,69 - 7,99; $p= 0,05$); tratamento quimioterápico previamente a neutropenia (OR 3,06; IC95%= 1,35 - 6,96; $p= 0,0076$) e ter utilizado antiviral (OR 2,31; IC95%= 2,13 - 4,75; $p= 0,02$).
4. A mortalidade associada às infecções relacionadas à assistência à saúde foi 1,2% (2 óbitos / 206 pacientes); sendo esta menor que as relatadas na literatura.

Anexos

7. ANEXOS

ANEXO 1

Ficha de Vigilância Epidemiológica - Oncologia

[illegible]

ANEXO 2

ALGORITMOS PARA CLASSIFICAÇÃO DAS INFECÇÕES RELACIONADAS À ASSISTÊNCIA À SAÚDE.

❶ Infecção da corrente sanguínea confirmada laboratorialmente.

Condição	Sinais/Sintomas	Laboratório	Condição	NNIS
Os seguintes critérios não se relacionam a infecção em outro sítio: - sinais e sintomas - resultados laboratoriais SG- NONR		Pelo menos 1 hemocultura positiva identifica patógeno reconhecido LC-01-BSI		1
	Pelo menos um dos seguintes: Em pacientes > 1 ano : calafrios ...SG-CHI febre....SG - FEVR hipotensão.. SG-HYTN	Pelo menos 2 hemoculturas: - coletadas em ocasiões diferentes contendo contaminante comum de pele como: - Difteróides - <i>Bacillus</i> spp - <i>Propionebacterium</i> spp - Estafilococos coagulase-negativos - Micrococos LC-03-BSI		2a, (3a)
	Em pacientes ≤ 1a: apnéia.....SG-APNE bradicardia...SG-BRDY febre.....SG-FEVR hipotermia...SG - HYTH	Uma hemocultura positiva com contaminante originário da pele como: - Difteróides - <i>Bacillus</i> spp - <i>Propionebacterium</i> spp - Estafilococos coagulase-negativos - Micrococos LC-04-BSI	Os seguintes critérios são preenchidos: ⊕ o paciente está com cateter EV. C - 03- BSI ⊕ Foi instituída terapia antimicrobiana apropriada para ICS C-01-BSI	2b, (3b)
		Teste de antígeno positivo em sangue/soro p/ microrganismos como: - <i>H influenzae</i> - <i>S pneumoniae</i> - N meningitidis - Estreptococos do Grupo B LI -01- BSI		2c, (3c)

Fonte: CDC/USA-1988 – Documento traduzido por Dr. Crésio Romeu Pereira

2 Sepses Clínicas

Condição 1	Sinais/Sintomas	Laboratório	Condição 2	NNIS
Nenhuma outra causa reconhecida para os sinais ou sintomas verificados e Nenhuma infecção aparente em outro sítio C-99-BSI	Pelo menos 1 dos seguintes: Em pacientes com >1 a : febre SG-FEVR hipotensão.....SG-HYTN oligúria.....SG-OLIG	Não foi realizada nenhuma hemocultura LC-98-BSI	Médico institui tratamento antimicrobiano apropriado para sepsis C - 01- BSI	1, (2)
		Nenhum crescimento em hemocultura LC-99-BSI		
	Em pacientes com ≤ 1 a : apnéia..... SG-APNE bradicardia.....SG-BRDY febre.....SG-FEVR hipotermia.....SG-HYTH	Nenhum antígeno detectado no sangue/soro LI - 99- BSI		

Fonte: CDC/USA-1988 – Documento traduzido por Dr. Crésio Romeu Pereira

3 Pneumonia em maiores de 1 ano de idade

Radiologia	Sinais/sintomas 1	S/S e Laboratório	NNIS
Um dos seguintes critérios: Raio-X não realizado Raio-X sem qualquer dos	Qualquer um dos seguintes: maciez à percussão torácica.....S-01-PNEU estertores...S-02-PNEU	Pelo menos um dos seguintes dados observados em escarro: mudança de caráter...S-03-PNEU início recente purulento..S-04-PNEU	1a
4 critérios abaixo R-99-PNEU		Laboratório Cultura positiva ICS secundária.....LC-02-BSI Agente etiológico isolado de: aspirado transtraqueal} escovado brônquico} material de biópsia} LC-01-PNEU	1b 1c
Raio-X positivo com pelo menos 1 dos seguintes: Infiltrado novo ou progressivo Consolidação Cavitação Derrame Pleural R-01-PNEU	Pelo menos um dos seguintes observados no escarro: Mudança de caráter S-03-PNEU		2a
		Bacteremia secundária Infec SecundáriaLC-02-BSI	2b
		Agente Etológico isolado de: Aspirado transtraqueal} Escovado brônquico } Biópsia LC-01-PNEU	2c
		Vírus isolado de secreção respiratória.....LC-02-PNEU	2d
		Sorologia positiva para antígenos virais detectados em: secreções respiratórias ...LI-01-PNEU anticorpos detectados em sangue/soro - IgM + - ↑ 4x IgG p/amostras pareadasLI-02-BSI	2d 2e
		Exame histológico: evidencia pneumonia LH-01-PNEU	2f

Fonte: CDC/USA-1988 – Documento traduzido por Dr. Crésio Romeu Pereira

4 Infecções cutâneas

Sinais/Sintomas	Laboratório	NNIS
Pelo menos 2 dos seguintes S/S		1
bolhas.....S-01-SKIN		
drenagem purulenta....S-03-SKIN		
pústulas.....SG-PUST		
vesículas.....S-05-SKIN		

5 Gastroenterite

Sinais/Sintomas	Laboratório	NNIS
<p>Início agudo de diarreia com fezes líquidas por + de 12 horas com ou sem vômitos ou febre e improvável causa não-infecciosa como:</p> <ul style="list-style-type: none"> - efeitos de testes diagnósticos - exacerbação aguda de condição crônica - stress psicológico - efeitos colaterais de regime terapêutico <p>S-03-GE</p>		1
<p>Pelo menos dois dos seguintes:</p> <p>dor abdominal.....SG-ABD</p> <p>náuseas.....SG-NAUS</p> <p>vômitos.....SG-VOMT</p> <p>cefaléia.....SG-HDAC</p>	<p>Cultura positiva para patógenos entéricos cultivados de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fezes - swab retal <p>LC-01-GE</p>	2a
	<p>Exame microscópico positivo para patógenos entéricos detectados por:</p> <p>microscopia comum...LM-01-GE</p> <p>microscopia eletrônica.....LM-04-GE</p>	2b
	<p>Sorologia positiva</p> <p>Antígenos de patógenos entéricos detectados em:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fezes.....LI-01-GE - sangue/soro.....LI-01-BSI 	2c
	<p>Anticorpos no sangue/soro</p> <ul style="list-style-type: none"> - IgM isolada ou - Aumento 4x IgG soros pareados..... <p>LI-02-BSI</p>	2e
	<p>Análise laboratorial</p> <p>Ensaio para toxina citopática evidencia patógeno entérico em exame de fezes....</p> <p>LA-01-GE</p>	2d

Fonte: CDC/USA-1988 – Documento traduzido por Dr. Crésio Romeu Pereira

❶ Infecções Vasculares (arteriais ou venosas)

Condição	Sinais/Sintomas	Laboratório	NNIS
Nenhuma hemocultura realizada LC-98-BSI ou Hemoculturas negativas LC-99-BSI		Cultura positiva de microrganismos cultivados de: artérias veias removidas durante cirurgia LC-01-VASC	1
	Pelo menos 1 dos seguintes: Em pacientes com > 1a: febre.....SG-FEVR calor no sítio vascular.....SL-01-VASC dor no sítio vascular... SL-02-VASC eritema no sítio vascular.. SL-03-VASC Em pacientes ≤ 1 a apnéia.....SG-APNE bradicardia.....SG-BRDY febre.....SG-FEVR hipotermia.....SG-HYTH letargia.....SG-LETH calor no sítio vascular.....SL-01-VASC dor no sítio vascular SL-02-VASC eritema no sítio vascular..... SL-03-VASC	Cultura positiva: 15 ou mais colônias usando métodos de cultura semiquantitativa da extremidade distal (intravascular) do cateter LC-02-VASC	3. (5)
	Drenagem purulenta ao nível do sítio vascular envolvido SS-03-VASC		4
	Exame direto durante avaliação cirúrgica demonstra infecção ao nível do sítio arterial ou venoso SS-01-VASC		2
		Exame histológico demonstra evidências de infecção venosa ou arterial LH-01-VASC	2

Fonte: CDC/USA-1988 – Documento traduzido por Dr. Crésio Romeu Pereira

7 Infecção sintomática do trato urinário

Sinais/sintomas	Laboratório	Condição	NNIS
Pelo menos um sinal ou sintoma abaixo (ver lista abaixo)	Pelo menos uma urocultura positiva: ⊕ ≥ 10 ⁵ UFC/ml ⊕ não mais que 2 espécies de microrganismos LC-01 - SUTI		1, (3)
Pelo menos dois dos seguintes Em > 1 ano de idade: sensibilidade suprapubica. SLO5UTI disúria.....SG-DYSU febre.....SG-FEVR frequência urinária.....SG-UFRQ urgência urinária.....SG-UURG Em ≤ 1 ano de idade apnéiaSG-APNE bradicard.....SG-BRDY disúria.....SG-DYSU febre.....SG-FEVR hipotermia...SG-HYTH letargia.....SG-LETH vômitos.....SG-VOMT	Urina dipstick - positivo para esterase leucocitária positiva para nitrato LA-01-SUTI		2a, (4a)
	Exame microscópico da urina mostra: piúria com 10 leuc/ml urina centrifugada ou 3 ou + leucocitos/campo de imersão (urina não-centrifugada) LM-01-SUTI		2b (4b)
	Coloração de Gram: microrganismos vistos em urina não-centrifugada LM-02-SUTI		2c, (4c)
	Pelo menos 2 uroculturas ⊕ isolamento repetido de m/o uropatógeno como: bactérias Gram-negativas ou S saprophyticus ⊕ urina não espontânea LC-02-SUTI		2d, (4d)
	Pelo menos uma urocultura ⊕ ≤ 10 ⁵ UFC/ml uropatógeno único como: ⊕ ≤ 10 ⁵ UFC/ml bactérias Gram-negativas ou S saprophyticus LC-03-SUTI	Instituição de terapia antimicrobiana apropriada para infecção do trato urinário C-01-SUTI	2e, (4e)
		Diagnóstico médico de infecção do trato urinário C-02-SUTI	2f, (4f)
		Instituição de terapia antimicrobiana apropriada para infecção do trato urinário C-01-SUTI	2g, (4g)

Bacteriúria assintomática

Sinais/sintomas	Condição	Laboratório	NNIS
Paciente assintomático SL-99-ASB	Cateter vesical residente dentro de 7 antes antes da cultura C-03-ASB	Pelo menos uma urocultura positiva $\oplus \geq 10^5$ UFC/ml \oplus não mais que 2 espécies de microrganismos LC-01 - SUTI	1
	Nenhum cateter urinário dentro dos 7 dias antes da primeira urocultura positiva C-99-ASB	Pelo menos 2 uroculturas positivas $\oplus \geq 10^5$ UFC/ml \oplus isolamento repetido – mesmo microrganismo \oplus não mais que 2 espécies de microrganismos LC-02-ASB	2

Fonte: CDC/USA-1988 – Documento traduzido por Dr. Crésio Romeu Pereira

ANEXO 3

Ficha de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde

Notificação de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde HIAE

Etiqueta do paciente	Mês/ano: ____ Sector: ____ Adm: ____/____/____ Saída: ____/____/____ Diagnóstico: _____ Saída HIAE: ____/____/____ Sexo: ____ <div style="float: right; text-align: right;"> <input type="checkbox"/> alta <input type="checkbox"/> transferência <input type="checkbox"/> óbito </div>
Fatores de Riscos Gerais	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 30%;"> <input type="checkbox"/> Déf. Imunológico <input type="checkbox"/> Déf. Motor <input type="checkbox"/> Extremo idade </div> <div style="width: 30%;"> <input type="checkbox"/> Antibiótico <input type="checkbox"/> Neoplasia <input type="checkbox"/> Quimioterapia </div> <div style="width: 30%;"> <input type="checkbox"/> Pac. Cirúrgico <input type="checkbox"/> Infecção prévia <input type="checkbox"/> Outros: _____ </div> </div>	
Infecção Hospitalar	
<input type="checkbox"/> ITU <input type="checkbox"/> Sintomática <input type="checkbox"/> Assintomática <input type="checkbox"/> Outras ITUs	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> Data: ____/____/____ Ag 1: _____ Ag 2: _____ Nº LAB. _____ </div> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Cateter vesical <input type="checkbox"/> Cistoscopia <input type="checkbox"/> Irrigação vesical <input type="checkbox"/> ITU </div> </div>
<input type="checkbox"/> TR. RESP. <input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Bronq/Traq <input type="checkbox"/> Outras/pulmão	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> Data: ____/____/____ Ag 1: _____ Ag 2: _____ Ag 3: _____ Nº LAB. _____ </div> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Anestesia geral <input type="checkbox"/> Antiácido / Bloq H2 <input type="checkbox"/> Entubação / Traqueost. <input type="checkbox"/> Pneumonia <input type="checkbox"/> Sucralfate <input type="checkbox"/> Ventilador Mecânico <input type="checkbox"/> Sonda gástrica </div> </div>
<input type="checkbox"/> ISCS <input type="checkbox"/> ISCP <input type="checkbox"/> O/E Nº LAB. _____	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> Data: ____/____/____ Ag 1: _____ Ag 2: _____ Nº LAB. _____ </div> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Cirurgia contaminada infectada <input type="checkbox"/> Cirurgia prolongada <input type="checkbox"/> Pré-operatório Descompensado Cirurgia: _____ Data: ____/____/____ Cirurgião: _____ </div> </div>
<input type="checkbox"/> I.C.SANG. <input type="checkbox"/> Lab. Confirm. <input type="checkbox"/> Inf. Dissemin. <input type="checkbox"/> Sepsis Clínica Nº LAB. _____	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> Data: ____/____/____ Ag 1: _____ Ag 2: _____ Nº LAB. _____ </div> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> NPP <input type="checkbox"/> Hemoderivados <input type="checkbox"/> Hemodinâmica <input type="checkbox"/> Out. inf. parent. <input type="checkbox"/> Foco primário <input type="checkbox"/> Hemodiálise <input type="checkbox"/> Shunt Av </div> </div>
<input type="checkbox"/> ACESSO VASCULAR Nº LAB. _____	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> Data: ____/____/____ Ag 1: _____ Ag 2: _____ Nº LAB. _____ </div> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Flebotomia <input type="checkbox"/> CVC <input type="checkbox"/> Cat. umbilical <input type="checkbox"/> Cat. arterial <input type="checkbox"/> Cat. Semi-implantáveis <input type="checkbox"/> Cat. implantáveis <input type="checkbox"/> Hemodinâmica <input type="checkbox"/> _____ </div> </div>
<input type="checkbox"/> PTSC <input type="checkbox"/> Celulite <input type="checkbox"/> Cutânea <input type="checkbox"/> Impetigo <input type="checkbox"/> Onfalite <input type="checkbox"/> Piodermite <input type="checkbox"/> Inf Tec. Moles Nº LAB. _____	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> Data: ____/____/____ Ag 1: _____ Ag 2: _____ Nº LAB. _____ </div> <div style="width: 45%;"> <input type="checkbox"/> Cistostomia <input type="checkbox"/> Diálise peritoneal <input type="checkbox"/> Dreno <input type="checkbox"/> Dreno Tórax <input type="checkbox"/> Escara Trauma <input type="checkbox"/> Escara Decúbito <input type="checkbox"/> Gastrostomia <input type="checkbox"/> Queimadura <input type="checkbox"/> Traqueostomia <input type="checkbox"/> Tração Cutânea <input type="checkbox"/> Úlcera Decúbito <input type="checkbox"/> _____ </div> </div>
<input type="checkbox"/> OONG <input type="checkbox"/> Olhos <input type="checkbox"/> Ouvidos <input type="checkbox"/> Nariz <input type="checkbox"/> Oral Nº LAB. _____	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> Data: ____/____/____ Ag 1: _____ Ag 2: _____ Nº LAB. _____ </div> <div style="width: 45%;"> Fator de risco: _____ _____ _____ </div> </div>
<input type="checkbox"/> OUTRAS Nº LAB. _____	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> Data: ____/____/____ Ag 1: _____ Ag 2: _____ Nº LAB. _____ </div> <div style="width: 45%;"> Topografia: _____ _____ _____ </div> </div>

***Referências
Bibliográficas***

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alexander, SW; Wade, KC; Hibberd, PL; Parsons, SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2002; 24: 38-42.

Altuntas, F; Yildiz, O; Eser, B; Alp, E; Sari, I; Cetin, M; Sümerkan, B; Ünal, A. Microbiologically documented infections following peripheral blood stem cell transplantation: single center experience. *Turk J Haematol* 2005; 22(3): 133-45.

Anatoliotaki, M; Valatas, V; Mantadakis, E; Apostolakou, H; Mavroudis, D; Georgoulas, V; Rolston, KV; Kontoyiannis, DP; Galanakis, E; Samonis, G. Bloodstream infections in patients with solid tumors: associated factors, microbial spectrum and outcome. *Infection* 2004; 32(2): 65-71.

Araya, MES; Gomes, LMB; Levin, ASS; Costa, SF. Avaliação do sistema de vigilância de infecção hospitalar em pacientes neutropênicos. In: Programa e Resumo do VIII Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar. Curitiba, Paraná, 2002.

Awidi AS. Infection in adults with cancer in a developing country: a three year prospective study. *Eur J Cancer* 1991; 27(4): 423-26.

Baden, LR; Rubin, RH. Fever, neutropenia, and the second law of thermodynamics. *Ann Intern Med* 2002; 137: 123-4.

Banerjee, SN; Emoril, TG; Culver, DH; et al. Secular trends in nosocomial primary bloodstream infections in the United States, 1980-1989. *Am J Med* 1991; 91(suppl 3B): 86-9.

Bodey, GP; Buckley, M; Sathe, YS; Freireich, EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328-40

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998.

Buchheidt, D; Böhme, A; Cornely, OA; Fätkenheur, G; Fuhr, H-G; Heussel, G; Junghanss, C; Karthaus, M; Kellner, O; Kern, WV; Schiel, X; Sezer, O; Südhoff, T; Szelényi, H. Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients. Recommendations of the infectious diseases working party of the german society of hematology and oncology. *Ann Hematol* 2003; 82 (2): 127-32.

Burik, J-AV; Weisdorf, D. Infections in recipients of hematopoietic stem cell transplantation. In: Mandell, GL; Bennett, JE; Dolin, R. Principles and Practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.3486-3501.

Carlisle, SP; Gucalp, R; Wiernik, PH. Nosocomial infections in neutropenic cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 14: 320-4.

Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for the prevention of intravascular catheter-related Infections. *MMWR* 2002; 51(RR 10): 1-36.

Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR* 2000; 49(RR 10): 1-128.

Chanock S. Envolving risk factors for infectious complications of cancer therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7 (4): 771-93.

Chong, CY; Tan, AM; Lou, J. Infections in acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27:491-5.

Crighton, MH. Dimensions of neutropenia in adult cancer patients. *Cancer Nursing* 2004; 27(4): 275-84.

DATASUS - Arquivos de mortalidade. MS/SVS-SIM-2000. Disponível em: <http://gamba.epm.br/pub/mortalidade/outros>

De Pauw, BE; Verweij, PE. Infections in patients with hematologic malignancies. In: Mandell, GL; Bennett, JE; Dolin, R. Principles and Practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.3432-41.

Decker, MD. Continuous quality improvement. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:165-9.

Dettenkofer, M; Ebner, W; Bertz, H; Babikir, R; Finke, J; Frank, U; Rüden, H; Daschner, FD. Surveillance of nosocomial infections in adult recipients of allogeneic and autologous bone marrow and peripheral blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 31: 795-801.

Donnelly, JP; De Pauw, BE. Infections in the immunocompromised host: general principles. In: Mandell, GL; Bennett, JE; Dolin, R. Principles and Practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.3421-32.

Donowitz, GR; Maki, DG; Crnich, CJ; Pappas, PG; Rolston KVI. Infections in the neutropenic patient – new views of an old problem. *Hematology* 2001; 113 – 139.

Einsele, H; Bertz, H; Beyer, J; Kiehl, MG; Runde, V; Kolb, J-H; Holler, E; Becker, R; Schwerdfeger, R; Schumacher, U; Hebart, H; Martin, H; Kienast, J; Ullmann, AJ; Maschmeyer, G; Krüger, W; Niederwieser, D; Link, H; Schmidt, CA; Oettle, H; Klingebiel, T. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: epidemiology and interventional therapy strategies. Guidelines of the infectious diseases working party of the german society of hematology and oncology. *Ann Hematol* 2003; 82 (2): 175-85.

Elting, LS; Rubenstein, EB; Rolston, KVI; Bodey, GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 25:247-59.

Emori, TG; Culver, DH; Horan, TC; Jarvis, WR; White, JW; Olson, DR; Banerjee, S; Edwards, JR; Martone, WJ; Gaynes, RP. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system: description of surveillance methodology. *Am J Infect Control* 1991; 19:19-35.

Engelhart, S; Glasmacher, A; Exner, M; Kramer, MH. Surveillance for nosocomial infections and fever of unknown origin among adult hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 244-8.

Fagnani, R; Fortaleza, CMCB; Dantas, SRPE; Leichsering, ML; Carvalho, MCS; Trabasso, P. Vigilância prospectiva por componentes em pacientes com doença onco-hematológica estratificados por grau de neutropenia e uso de dispositivos invasivos. In: Programa e Resumo do VIII Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar. Curitiba, Paraná, 2002.

Garner, JS; Jarvis, WR; Emori, TG; Horan, TC; Hughes, JM. CDC definitions for nosocomial infections. In: Olmsted RN, ed.: APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice. St. Louis: Mosby; 1996: pp. A1-A20.

Garner, JS; Jarvis, WR; Emori, TG; Horan, TC; Hughes, JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16:28-40.

Gillespie, T; Masterton, RG. Investigation of infection in the neutropenic patient with fever. *J Hosp Infect* 1998; 38: 77-91.

Güven, GS; Uzun, O; Cakir, B; Akova, M; Unal, S. Infectious complications in patients with hematological malignancies consulted by the infectious diseases team: a retrospective cohort study (1997-2001). *Support Care Cancer* 2006; 14: 52-5.

Horan, TC; Emori, TG. Definitions of key terms used in the NNIS System. *Am J Infect Control* 1997; 25:112-6.

Hughes, WT; Armstrong, D; Bodey, GP; Bow, J; Calandra, T; Feld, R; Pizzo, PA; Roslton, KVI; Shenep, JL; Young, LS. Guidelines for a use of antimicrobial agents in neutropenic patient with cancer - Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 2002; 34:70-51

Hughes, WT; Flynn, PM; Williams, BG. Nosocomial infection in patients with neoplastic diseases. In: Mayhall, CG. *Hospital epidemiology and infection control*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996. p. 618-31.

Jemal, A; Murray, T; Ward, E; Samuel, SA; Tiwari, RC; Ghafoor, A; Feuer, EJ; Thun, MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30.

Jenson, B. Fever and neutropenia. *Shiraz e-medical journal* 2003; 4 (4).
<http://semj.sums.ac.ir/vol4/out2003/leadpoison.htm>

Kanamaru, A; Tatsumi, Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 7-10.

Kawagoe, JY; Cardoso, MFS; Corrêa, L; Martin, LR; Silva, LMG; Baia, WRM. Impact of a strategy program on incidence of bloodstream infection in the oncology unit: indicator of nursing assistance [oral session]. In: Program and abstracts of the 2004 Infusion Nurse Society Annual Meeting & Industrial Exhibition. Salt Lake City, Utah, 2004.

Kligerman, J. Estimativas sobre a incidência e mortalidade por câncer no Brasil –2002. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2002, 48(2): 175-179.

Koll, BS; Brown, AE. Changing patterns of infections in the immunocompromised patient with cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7 (4): 753-69.

Krcmery, VJ; Spanik S; Krupova I; Trupl J; Kunova A; Smid M; Pichnova E. Bacteremia due to multiresistant gram-negative bacilli in neutropenic cancer patients: a case controlled study. *J Chemotherapy* 1998; 10(4): 320-5.

Laws, HJ; Kobbe, G; Dillo, D; Dettenkofer, M; Meisel, R; Geisel, R; Haas, R; Göbel, U; Schulze-Röbbecke, R. Surveillance of nosocomial infections in paediatric recipients of bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation during neutropenia, compared with adult recipients. *J Hosp Infect* 2006; 62: 80-8.

Marena, C; Zecca, M; Carenini, ML; Bruschi, A; Bassi, ML; Olivieri, P; Azzaretti, S; Locatelli, F. Incidence of, and risk factors for, nosocomial infections among hematopoietic stem cell transplantation recipients, with impact on procedure-related mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 510-7.

Nichols, WG. Management of infectious complications in the hematopoietic stem cell transplant recipient. *J Intensive Care Medicine* 2003; 18 (6): 295-309.

Nucci, M; Maiolino, A. Infecções em transplante de medula óssea. *Medicina, Ribeirão Preto* 2000; 33: 278-293.

Nucci, M; Pulcheri, W. (Org) Infecções no paciente imunodeprimido. In: Schechter, M; Marangoni, D. *Doenças Infecciosas: conduta diagnóstica e terapêutica*. Rio de Janeiro. 1998. p 542-56.

Nucci, M; Spector, N; Bueno, AP; Solza, C; Perecmanis, T; Bacha PC; Pulcheri, W. Risk factors and attributable mortality associated with superinfections in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 24:575-9.

Ohyashiki, K. Monotherapy versus dual therapy based on risk categorization of febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 56-8.

Paesmans, M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 107-11.

Penzak, SR; Gubbins, PO; Stratton, SL; Anaissie, EJ. Investigation of an outbreak of gram-negative bacteremia among hematology-oncology outpatients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 597-9.

Picazo, JJ. Management of the febrile neutropenic patient: a consensus conference. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1-6.

Pizzo, PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893-900.

Pizzo, PA; Robichard, KJ; Gill, FA. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med.* 1979; 67:194-9.

Pizzo, PA; Robichaud, KJ; Wesley, R; Commers, JA. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982; 61:153-65.

Protocolos de conduta: oncologia-hematologia. In: Ramalho Junior, A; Katz, A; Fernandes Junior, CJ; Hidal, JT; Hamerschlak, N; Minatel, VF. Protocolos de Conduta – Hospital Israelita Albert Einstein. Atheneu, São Paulo, 2003, p 543-61.

Ramphal, R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 25-31.

Risi, GF; Tomascak, V. Prevention of infection in the immunocompromised host. *Am J Infect Control* 1998; 26:594-606.

Rolston, KVI. Prediction of neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 113-15.

Rolston, KVI. The infectious diseases society of America 2002 guideline for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 2004; 39:44-8.

Rolston, KVI; Bodey, GP. Infections in patients with cancer. *Cancer Medicine* 2000. p 2407-32.

Rotstein, C; Brock, L; Roberts, RS. The incidence of first hickman catheter-related infection and predictors of catheter removal in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16:451-8.

Rotstein, C; Cummings, M; Nicolaou, AL; Lucey, J; Fitzpatrick, J. Nosocomial infection rates at an oncology Center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9(1): 13-19.

Scheckler, WE. Continuous quality improvement in a hospital system: implications for hospital epidemiology. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:288-92.

Schiel, X; Hebart, H; Kern, WV; Kiehl, MG; Sölch, JP; Wilhelm, S; Ostermann, H. Sepsis in neutropenia. Guidelines of the infectious diseases working party of the german society of hematology and oncology. *Ann Hematol* 2003; 82 (2): 158-66.

Schimpff, S; Satterlee, W; Young VM; Serpick, A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicina for febrile patients with cancer and granulocitopenia. *N Engl J Med* 1971; 284:1061-5.

Talcott, JA. Outpatient management of febrile neutropenia: should we change the standard of care? *The oncologist* 1997; 2:365-73.

Talcott, JA; Fimberg, R; Mayer, RJ; Goldman, L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. *Arch Int Med* 1988; 148:2561-2568.

Urabe, A. Clinical features of the neutropenic host: definitions and initial evaluation. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 53-5.

Urrea, M; Rives, S; Cruz, O; Navarro, A; Garcia, JJ; Estella, J. Nosocomial infections among pediatric hematology/oncology patients: results of a prospective incidence study. *Am J Infect Control* 2004; 32: 205-8.

Velasco, E; Byington, R; Martins, CAS; Schirmer, M; Dias, LMC; Gonçalves, VMS. Prognostic factors in neutropenic patients with bloodstream infections: results of a prospective study involving 199 episodes [abstract nº 29]. In: Program and abstracts of the 5th International Symposium on Febrile Neutropenia. Brussels, 2001.

Velasco, E; Byington, R; Martins, CAS. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology, and outcome of bloodstream infections in hematologic patients in a single cancer center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 137-43.

Velasco, E; Byington, R; Martins, CSA; Schirmer, M; Dias, LCM; Gonçalves, VMSC. Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 542-9.

Velasco, E; Thuler, LCS; Martins, CAS; Dias, LMC; Gonçalves, VMS. Risk factors for bloodstream infections at a cancer center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17:587-90.

Viscoli, C; Catagnola, E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Current Opinion Infectious Diseases* 2002; 15:377-382.

Wanke, B; Lazéra, MS; Nucci, M. Fungal infections in the immunocompromised host. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000; 95(suppl I): 153-8.

Wisplinghoff, H; Cornely, OA; Moser, S; Bethe, U; Stützer, H; Salzberger, B; Fätkenheuer, G; Seifert, H. Outcomes of nosocomial bloodstream infections in adult neutropenic patients: a prospective cohort and matched case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:905-11.

Wujcik, D. Infection. 2004. Available from:
<http://www.cancersourcern.com/OncologyArticles/Rnononcologydetail.cfm>

Abstract

ABSTRACT

Objectives: to evaluate a specific component for surveillance for healthcare associated infections in patients with cancer and neutropenia, and the variables associated with healthcare associated infections. To determine the mortality associated with healthcare associated infections. **Methods:** this study was done in a prospective cohort. All adults and children patient with cancer and neutropenia (defined as an absolute neutrophil count ≤ 500 cell/mm³) admitted to an Oncology unit of Albert Einstein hospital between February 1, 2001, and January 31, 2005 were included. Active surveillance was carried out by the infection control nurse using a specific formulary. The healthcare associated infections were classified according to Centers for Disease Control and Prevention's criteria. Risk factors associated with healthcare associated infections and total number of neutrophils were also collected. **Results:** over the 48-months period, the 206 patients accounted for 6212 patient-days, and 3113 neutropenic-days. Of these patients, 58,7% was men. The median age was 53 years (range 2-86 years). Most patients had hematology diseases; leukemias and lymphomas were the most frequent diseases. The majority bone marrow transplantation was autologous (86,6%). More than half patients had one neutropenia episode only, with mean 1,7 episodes (range 1-9 episodes). During the study period, a total of 169 healthcare associated infections were identified in 104 patients. The incidence density of healthcare associated infections was 27, 2 per 1,000 patient-days and 54, 3 per 1,000 neutropenic days. The majority of the healthcare associated infections were catheter-associated bloodstream infection. The incidence density of catheter-associated bloodstream infection was 22, 3 per 1,000 central venous catheter-days. The mortality associated with healthcare associated infections was 1, 2%. Five variables were predictive for healthcare associated infections: more than two neutropenia episodes, submitting to autologous bone marrow transplantation, profound neutropenia (absolute neutrophil count ≤ 100 cell/mm³), receive to chemotherapeutic regimens previous neutropenia and the use of antiviral previous infection. **Conclusions:** the neutropenia-days component was important to healthcare associated infection to diagnose during neutropenia period, but to collect the total number of neutrophil is time consuming. The risk factors associated with healthcare associated infections were related to the primary diagnosis, therapy and

its consequences. We observed smaller mortality associated with healthcare associated infections in this population than described in other studies.



Bibliografia Consultada

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

Rother, ET; Braga, MER. Como elaborar sua tese: estrutura e referências. São Paulo, 2001. 86p.

Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons; 2000.